

**DIE Xe-133-AUSWASCHMETHODE
MESSUNG DER MYOCARDDURCHBLUTUNG
UND ANGIOGRAPHIE DER
KORONARARTERIEN BEI PATIENTEN
MIT UND OHNE KORONARE
HERZERKRANKUNG**

Michael Hegemann

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0013

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Eberhard Buchborn

DIE Xe-133-AUSWASCHMETHODE
MESSUNG DER MYOCARDDURCHBLUTUNG UND ANGIOGRAPHIE DER
KORONARARTERIEN BEI PATIENTEN MIT UND OHNE KORONARE
HERZERKRANKUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Hegemann
aus
Erlangen

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Rudolph
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1973



Gliederung:

- 1 Problematik der Myocarddurchblutung und
 Fragestellung dieser Arbeit
- 2-1 Geschichte und Grundlagen der Angiographie
 der Koronararterien
- 2-2 Geschichte und Grundlagen der Herzdurchblu-
 tungsmessungen
- 2-2-1 Direkte Methoden
- 2-2-2 Indirekte Methoden
 Prinzip der indirekten Methoden
- 2-2-2-1 Auswaschverfahren
- 2-2-2-2 Anreicherungsverfahren
- 2-2-2-3 Inertgas/Fremdgasverfahren
- 2-2-2-4 Indikatorverdünnungstechnik
- 2-2-2-5 Röntgen-Cine-Densitometrie
- 3 Die praktische Durchführung der Untersuchung
- 3-1 Die Auswahl der Patienten
- 3-2 Die Cine-Angiographie der Herzkranzarterien
- 3-2-1 Methodik
- 3-2-1-1 Der Judkins-Katheter
- 3-2-1-2 Die Angiographieanlage
- 3-2-1-3 Das technische Vorgehen bei der
 Angiographie
- 3-2-1-4 Die Auswertung des Bildmaterials
- 3-2-2 Anatomische Befunde an den angiographier-
 ten Koronararterien
- 3-2-2-1 Normale Anatomie
- 3-2-2-2 Pathologische Anatomie

- 3-3 Die Messung der Myocarddurchblutung mit der
Xe 133-Auswaschmethode
- 3-3-1 Theoretische Grundlagen
- 3-3-1-1 Das Modell von S.S. Kety
- 3-3-1-2 Voraussetzungen der Theorie von S.S.Kety
und Diskussion der Voraussetzungen
- 3-3-2 Die technische Durchführung der Myocard-
durchblutungsmessung
- 3-3-2-1 Das Gerät zur Registrierung der
Isotopenaktivität
- 3-3-2-2 Das Indikatorgas Xe 133
- 3-3-2-3 Die Vorbereitung der Patienten zur
Myocarddurchblutungsmessung
- 3-3-2-4 Die Durchführung der
Myocarddurchblutungsmessung
- 3-3-3 Die Ausrechnung der Durchblutungswerte
- 3-3-4 Die Ergebnisse der Myocarddurchblutungsmes-
sungen zusammen mit den angiographischen Be-
funden ---Daten
- 3-4 Die Auswertung der Durchblutungsmeßwerte zu-
sammen mit den angiographischen Befunden
- 3-4-1 Die statistische Auswertung
- 3-4-1-1 Einteilung der Durchblutungsmeßwerte
in Stichproben
- 3-4-1-2 Statistische Prüfung der Stichproben
- 3-4-1-2-1 Häufigkeitsverteilungen
- 3-4-1-2-2 Mittelwerte und Standardabweichungen
- 3-4-1-2-3 Vergleich der Mittelwerte

- 3-4-1-2-4 Vergleich der Standardabweichungen
- 3-4-1-2-5 Untersuchung des funktionellen Zusammenhangs zwischen m und s
- 3-4-1-2-6 Regression und Korrelation der Durchblutungswerte
- 3-4-2 Die Ergebnisse der statistischen Auswertung
- 3-4-2-1 Die Durchblutungswerte der gesunden Probanden
- 3-4-2-2 RKA-Durchblutungswerte der koronarsklerotisch erkrankten Patienten
- 3-4-2-3 LKA-Durchblutungswerte der Koronarsklerotisch erkrankten Patienten
- 3-4-2-4 Korrelation der RKA-LKA-Durchblutungswerte

4 Diskussion

- 4-1 Die theoretischen Grundlagen der Durchblutungsmessungen
- 4-2 Die technischen Voraussetzungen und die technische Durchführung der Myocarddurchblutungsmessungen
- 4-3 Die Berechnung der Durchblutungsmeßwerte
- 4-3-1 Die Auswertung der Meßkurve der Isotopenaktivität
- 4-3-2 Die Korrelation der Durchblutungsmeßwerte zu verschiedenen Störgrößen
- 4-4 Unsere Meßergebnisse und die Meßwerte anderer Autoren
- 4-5 Die Ergebnisse der statistischen Auswertung
- 4-5-1 Gesunde Probanden

- 5 Wertigkeit und Anwendungsbereich der
 Xe 133-Auswaschmethode
- 6 Literatur
- 7 Dankeswort
- 8 Lebenslauf

1 Einleitung
 Problematik der Myocarddurchblutung und
 Fragestellung dieser Arbeit

1797 gab der englische Arzt und Physiologe Caleb Hillier Parry (1755-1822) eine Untersuchung mit dem Titel "An inquiry into symptoms and causes of the syncope anginosa or angina pectoris" heraus. Als erster brachte er in seiner Schrift das schon seit Jahrhunderten bekannte eindrucksvolle Krankheitsbild der Angina Pectoris mit dem bereits von Bauhin (1560-1624), Harvey (1578-1657) und Senac (1693-1770) beschriebenen Phänomen der Koronarsklerose in Verbindung. Parry schreibt dort:

"Die Rigidität der Kranzpulsadern kann auf eine dem Umfang angemessene Art, als mechanisches Hindernis der freyen Bewegung des Herzens wirken; und obgleich noch eine Quantität Blut durch diese Arterien zirkulieren kann, die zur Ernährung des Herzens hinreicht, wie dies in einigen Beispielen aus dem Umfang und der Festigkeit dieses Organs zu erhellen scheint, so mag sie doch wahrscheinlich geringer seyn, als zu einer schnellen und lebhaften Aktion erforderlich ist. Wenn daher auch ein auf diese Art krankes Herz zur gewöhnlichen Circulation in dem Zustande körperlicher und geistiger Ruhe und sonstiger Gesundheit fähig seyn sollte, so werden doch, so bald es einiger ungewöhnlicher Anstrengungen bedarf, die Kräfte desselben unter der neuen und außerordentlichen Forderung erliegen (nach Lauer,144).

Seitdem sich Parry's Hypothese der eingeschränkten Koronarzirkulation bei Koronarsklerose allgemein durchgesetzt hat, bemühen sich die klinische Medizin und die medizinische Forschung den MBF (Myocardialer-Blut-Fluß-Herzmuskeldurchblutung) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung direkt oder auf dem Umweg über Parameter zu messen. Denn nur durch die einigermaßen verlässliche Beschreibung der Größe und Anpassungsfähigkeit der nutritiven Herzmuskeldurchblutung kann die Behandlungsbedürftigkeit einer Koronarinsuffizienz und der Erfolg neuer Therapieformen erkannt werden.

Es überrascht nicht, daß die Entwicklung der Cineangiographie durch Sones 1958 der Behandlung der Koronarsklerose neue Impulse gab und zu

bislang unbekannten chirurgischen Therapieformen führte. Sones Angiogramme demonstrieren die Durchgängigkeit aller wichtigen Herzkranzarterien und erlauben im Gegensatz zu den symptomatischen Befunden wie pectanginöser Schmerz und EKG-Veränderung die wenigsten ungefähre Prüfung der Koronarzirkulation. (Gensini, 42)

Die Cineangiographie der Koronararterien als alleinige Methode zur grob quantitativen Einschätzung des MBF hat beträchtliche Nachteile.

Die äußerst wechselhafte Vaskularisierung des Herzmuskels erschwert die Beurteilung des letztlich entscheidenden peripheren Blutstroms des Koronarkreislaufes. Insbesondere bleibt häufig unklar, in welchem Maße Verschlüsse der Koronararterien und Kollateralen Einfluß auf den myocardialen Blutfluß nehmen.

Für diese Arbeit wurde deshalb bei 34 Patienten zusätzlich zum routinemäßigen Angiogramm der Koronarien die nutritive periphere Durchblutung des Herzmuskels mit der Xe-133-Auswaschmethode gemessen. Dabei interessierten insbesondere folgende Fragestellungen:

- 1-Welche Aussagen liefern Myocarddurchblutungsmessungen über das Versorgungsgebiet der linken und rechten Koronararterie.
- 2-Inwieweit verändert eine koronare Herzerkrankung den myokardialen Blutfluß.
- 3-Veranlassen verschiedenartig gelagerte Stenosen bestimmter Koronararterien charakteristische meßbare Veränderungen der Myocarddurchblutung.
- 4-Inwieweit und in welcher Weise beeinflussen die bisher kritisch diskutierten Grundlagen der indirekten Herzdurchblutungsmessungen mit der Xe-133-Auswaschmethode die Meßergebnisse der Myocarddurchblutungsmessungen.
- 5-Sind Messungen der Herzmuskeldurchblutung mit der Xe-133-Auswaschmethode bei der diagnostischen Abklärung einer koronaren Herzerkrankung sinnvoll.

2-1 Geschichte und Grundlagen der Angiographie der Koronararterien

Im Jahre 1905 führte Fritz Bleichröder, der Direktor einer kleinen Frauenklinik bei Berlin einen Uretherkatheter vom Arm her in die Axillargefäße und vom Bein her in die vena cava inf. ein. 1929 schob der 1904 geborene wissenschaftliche Assistent und spätere Nobelpreisträger Werner Forssmann von der linken Cubitalvene her einen Katheter in den rechten Vorhof des Herzens vor und beobachtete sich selbst dabei mit Hilfe eines Spiegels im Röntgenschirmbild. Anfang der 40er Jahre entwickelten der Nobelpreisträger Courmand und die Arbeitsgruppen von Dexter, McMichael und Bing den Herzkatheter zu einem nützlichen diagnostischen Hilfsmittel der Kardiologie.

Bei der diagnostischen Abklärung eines Herzvitiums wird heute ganz selbstverständlich und routinemäßig eine Katheterisierung des Herzens vorgenommen. Nur so ist eine sichere Indikationsstellung möglich.

Entsprechend wird in den letzten Jahren auch bei der Untersuchung von Patienten mit Koronarsklerose vorgegangen. Seitdem wirksame chirurgische Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen, gewinnt die exakte Diagnose der koronaren Herzerkrankung mehr und mehr an Bedeutung. Wie bei anderen arteriellen Verschlusskrankheiten ermöglicht bei Patienten mit Angina Pectoris nur das Angiogramm der Herzkranzgefäße verlässliche Aussagen über den Zustand der Koronararterien.

Die von Sones in Cleveland 1958 angegebene Technik der selektiven Cine Angiographie der Herzkranzarterien erlaubte erstmals die risikoarme, routinemäßige, intravitale Darstellung der Koronararterien. Sones führte über die a. brachialis und die Aorta den Katheter in ein Koronarium ein und filmte dann die Füllung der Koronararterie mit Kontrastmaterial. Der nach dieser Methode aufgenommene Film gibt den Verlauf und die Struktur der Koronargefäße und vorhandener Kollateralen während der einzelnen Stadien einer Herzkontraktion wieder.

Beinahe alle Verfahren zur Darstellung der Koronararterien folgen heute in ihren Grundzügen dieser von Sones angegebenen Tech-

nik.

2-2 Geschichte und Grundlagen der Myocarddurchblutungsmessungen

Die ideale Methode zur Messung des MBF, die gleichzeitig genau, einfach, von geringem Aufwand und nicht belastend für den Patienten ist, gibt es bisher nicht. Alle üblichen Techniken unterliegen der kritischen Diskussion.

Wir unterscheiden direkte und indirekte Methoden zur Messung der Koronardurchblutung:

2-2-1 Die direkten Methoden sind schon lange bekannt und haben bei der Erforschung des Koronarkreislaufes der Tiere wertvolle Dienste geleistet. Schon Langendorff (1895), Porter (1896), Evans und Starling (1913) konnten das gesamte ins rechte Herz drainierte Koronarblut durch Abbinden der beiden venae cavae und Einführen eines Katheters in den Truncus pulmonalis gewinnen. Mittels einer den sinus coronarius okkludierenden Tamponkanüle maßen Moravitz und Zahn 1912 den venösen Blutstrom im sinus coronarius. Den Nachteil der Thorakotomie, den alle diese Verfahren mit sich brachten, umgingen Harrison und Mitarbeiter, die 1936 über die vena jugularis und durch den rechten Vorhof hindurch eine Tamponkanüle in den sinus coronarius einführten und so das Sinusblut ableiteten. Dieser Weg erwies sich jedoch nicht als gangbar, da sich mit verlängerter Ableitkanüle der Abflußwiderstand erhöht und es im Inneren des Sinus Coronarius zu einem Druckanstieg kommt. Die Folge war die Entwicklung des heute im Tierexperiment allgemein benützten okkludierenden Koronarsinuskatheters. Es wird dabei in den Sinus coronarius ein wenige cm langes Rohr eingebracht und durch einen Ringballon abgedichtet und fixiert. Das gesamte Sinusblut fließt an einer in diesem Rohr untergebrachten Meßvorrichtung vorbei in den rechten Vorhof. Als Meßinstrument dient eines der herkömmlichen Meßverfahren wie Thermoströmuhr, Druckdifferenzverfahren oder elektromagnetisches Flowmeter.

Messung des koronararteriellen Anstroms:

Perfundiert man ein Herzpräparat unter konstanten Druck, so läßt sich der Fluß durch die Koronararterien durch eine Vielzahl von Meßmethoden wie elektromagnetische Flowmeter, eingebundene Stromuhren, oder "bubble-Flowmeter" registrieren.

Eine andere Form der direkten Messung des koronaren Zuflusses ist das Anlegen einer Thermostromuhr oder eines elektromagnetischen Flowmeters an die Koronararterie. Besonders letzteres Verfahren ist beim Menschen während der koronarchirurgischen Eingriffe wieder zu neuen Ehren gekommen.

2-2-2 Indirekte Methoden

Prinzip der indirekten Methoden

Da die direkten Methoden, von Ausnahmefällen abgesehen beim Menschen nicht angewandt werden können, mußten weniger eingreifende Methoden zur Messung der Myocarddurchblutung entwickelt werden. Alle diese Verfahren leiten sich von dem von Flick 1870 zur Bestimmung des Herzzeitvolumens vorgeschlagenen Fickschen Prinzip ab:

-Die von einem Organ pro Zeiteinheit aufgenommene Indikatormenge Q_o/dt entspricht der pro Zeiteinheit mit dem arteriellen Blut antransportierten Indikatormenge Q_a/dt vermindert um die pro Zeiteinheit von dem venösen Blut abtransportierte Indikatormenge Q_v/dt . -

$$(1) \quad \frac{Q_o}{dt} = \frac{Q_a}{dt} - \frac{Q_v}{dt}$$

Nun wird in diesem Ansatz die an- und abtransportierte Indikatormenge Q_a/dt und Q_v/dt durch das Produkt von Indikatorkonzentration C_a bzw. C_v und Flußvolumen V während der Zeit dt ausgedrückt. Dann wird die Gleichung umgeformt und nach dem Flußvolumen pro Zeiteinheit aufgelöst. Voraussetzung dabei ist, daß die in das Organ hereinfließende und die aus dem Organ herausfließende Blutmenge gleich groß sind.

$$(2) \quad Q_a = V \cdot C_a$$

$$Q_v = V \cdot C_v$$

$$(2) \text{ in } (1) \rightarrow (3) \quad \frac{Q_o}{dt} = \frac{V \cdot C_a - V \cdot C_v}{dt} = \frac{V \cdot C_a - C_v}{dt}$$

$$(4) \quad \text{Flow} = \frac{V}{dt} = \frac{Q_o}{C_a - C_v \cdot dt}$$

Weil der Flow $F = V/dt$ nicht für eine beliebig kleine Zeiteinheit dt sondern für eine vorgegebene längere Zeiteinheit t wie Minute oder Sekunde gemessen werden soll, und nicht angenommen werden kann, daß innerhalb dieser vorgegebenen Zeiteinheit die Indikatorkonzentration im Blut konstant bleibt, muß die arteriovenöse Konzentrationsdifferenz über die Spanne der Zeiteinheit $0 \rightarrow t$ integriert werden:

$$(5) \quad F = \frac{V}{t} = \frac{Q_o}{\int_0^t C_a - C_v \cdot dt}$$

In dieser Form hat das Fick'sche Gesetz für jedes Organ und jeden Indikator Gültigkeit.

Alle indirekten Meßverfahren des koronaren Blutflusses müssen beim heutigen Stand der Meßtechnik aus noch zu erläuternden Gründen als verbesserungsbedürftig bezeichnet werden. Sämtlich sind sie durch das gemeinsam zu Grunde liegende Fick'sche Prinzip und durch eine sich häufig überschneidende Problematik miteinander verknüpft. Deshalb werden an dieser Stelle die wichtigsten Vertreter der indirekten Meßverfahren kurz beschrieben, bevor auf die in dieser Arbeit angewendete Xe-133-Auswaschmethode näher eingegangen wird.

2-2-2-1 Das Auswaschverfahren

Beim Auswaschverfahren wird dem Herz durch intrakoronare oder intramyocardiale Injektion ein hochdiffusibler Indikator zugeführt. Das nun im Herzmuskel vorhandene Indikatordepot wird durch den koronaren Blutstrom wieder aus dem Myocard ausgewaschen. Registriert wird der Konzentrationsabfall des Indikators im Myocardgewebe. Je größer die koronare Durchblutung ist, desto schneller nimmt auch die Indikatorkonzentration im Herz ab. Die Schnelligkeit des Abfalls der Indikatorkonzentration ist also ein Maß für die Durchblutung des Herzmuskels. Gemessen wird hier nur die nutritive Durchblutung des Myocards, der Blutstrom durch die Kapillaren, die direkt die Muskelfasern ernähren. (Näheres siehe Seite 31).

Die ersten Durchblutungsmessungen mit Hilfe des Auswaschverfahrens wurden Mitte der 40er Jahre angestellt. Smith und Morales 1944, Smith und Quimby 1945 und S.S. Kety 1949 injizierten radioaktives Kr 85 oder Na 24 in Skelettmuskel, um den Einfluß obliterierender Gefäßkrankheiten zu untersuchen. Da der beta-Strahler Kr 85 schon nach wenigen Millimetern Gewebspassage absorbiert wird und das Alkalimetall Na 24 in der Lunge nicht eliminiert wird, gingen Conn 1955 und Herd, Lassen 1962 auf das Gammastrahlen aussendende, schwerlösliche Edelgasisotop Xe 133 bzw. Kr 79 über.

Als erster versuchte Herd 1962 am Hund die Koronardurchblutung mit der Auswaschtechnik zu bestimmen. Er spritzte über eingenähte Katheter Kr 85 in die Koronararterien ein. Weitere Experimente an Tieren wurden von Ross, Johansson und Doutheil und Rohde unternommen (116, 119, 120, 123, 33)

Die ersten MBF-Messungen mit der Auswaschmethode am Menschen scheint Ross 1964 vorgenommen zu haben. Seitdem sind weitere Messungen von Baltaxe, Cohen, Gorlin, Klocke und Rudolph (116, 120, 123, 4, 24, 46, 69, 127) beschrieben worden.

Die Berechnung von Durchblutungswerten nach der Auswaschmethode wird von den meisten Untersuchern und auch in dieser Arbeit nach dem von

S.S. Kety 1949 angegebenen Formalismus (62) vorgenommen. Kety beschrieb den Auswaschvorgang durch das mathematische Modell der negativen e-Funktion (s.S. 33).

Die von Kety vorgeschlagene Theorie des Auswaschvorganges erfordert zahlreiche, bis heute heftig umstrittene Voraussetzungen. Mehrere Autoren haben versucht, ihre Gültigkeit für die Durchblutungsmessungen verschiedener Organe zu bestätigen. (Lassen, 83, 84, 85; Kety 62, 63, 64; Ross 122, Gorlin 46, Cohen 24).

Deshalb schlugen Meier und Zierler 1954 eine ganz andere mathematische Beschreibung des Auswaschverfahrens vor, die gänzlich die strittigen Voraussetzungen von Kety meidet und mit den mathematischen Formalismen der Wahrscheinlichkeitsrechnung arbeitet (Zierler 141, 142, 143). Bis jetzt konnte dieser Weg das Verfahren nach Kety jedoch nicht verdrängen, da die praktischen Ergebnisse des Zierler'schen Vorgehens offenbar nicht denen der Kety'schen Meßmethode überlegen sind.

2-2-2-2 Das Anreicherungsverfahren

Hierzu werden radioaktive Indikatoren verwendet, die vom Herzmuskel aus der Blutbahn extrahiert werden. Es sind nur Stoffe geeignet, die intrazellulär über die Blutkonzentration hinaus angereichert werden können. Diese Voraussetzung erfüllen ausgezeichnet die Isotope der nahe verwandten Alkalimetalle K und Rb. Sie werden durch aktive oxydationsabhängige Transportmechanismen intrazellulär gestapelt.

In Experimenten mit Ratten und Hunden konnte Sapirstein 1956 zeigen, daß nach einer intravenösen Dosis von radioaktiven 42 KCl oder 86 RbCl gerade soviel Isotop von jedem Organ gespeichert wird, wie seinem Anteil am Herzzeitvolumen entspricht. Auf das Herz angewandt bedeutet dies:

$$\frac{\text{MBF}}{\text{HZV}} = \frac{\text{vom Myocard extrahierte Isotopenmenge}}{\text{vom ganzen Körper extrahierte Isotopenmenge}}$$

Diese Beziehung kann nur stimmen, wenn die Extraktionsrate des Isotopes für das Herz und den übrigen Körper gleich eins ist (d.h. beim ersten

Umlauf des Isotops im Systemkreislauf wird 100% des Isotops aus dem Blut extrahiert) oder wenn die Extraktionsrate des Herzens gleichgroß wie die der anderen Organe ist.

Sapirstein machte bei seinen Untersuchungen drei Feststellungen:

1. Während der ersten 100 sec nach der Injektion bleibt die Verteilung des gespeicherten Rb auf die verschiedenen Organe gleich und entspricht genau dem Anteil des Organs an der Gesamtdurchblutung des Körpers.

2. Bis zu 40% des Indikators werden nicht aus dem Blut extrahiert und rezirkulieren weiter. Schon während der ersten 100 sec nach der Injektion kommt es zur mehrfachen Rezirkulation.

3. Auch bei wiederholter Rezirkulation des Indikators findet in den anfänglichen 100 sec keine Umverteilung des extrahierten Isotops von einem Organ zum anderen statt.

Die gleichmäßige Speicherung des Indikators in allen Geweben trotz mehrfacher Rezirkulation und freiem Isotopenmengen im Blut läßt sich nach Sapirstein nur durch einen zumindestens während der ersten 100 sec für alle Organe gleichgroßen Extraktionskoeffizienten erklären.

Eine gleiche Extraktionsrate in allen Organen erlaubt folgende Schlüsse:

$$\begin{aligned} \textcircled{1} \quad C_{vc} &= C_v & C_{vc} &= \text{Isotopenkonzentration} \\ & & & \text{im koronarvenösen Blut} \\ \int_0^t C_{vc} \, dt &= \int_0^t C_v \, dt & C_v &= \text{Isotopenkonzentration im} \\ & & & \text{venösen Blut} \end{aligned}$$

Auf dieser Beziehung basiert die Berechnung des MBF nach der Anreicherungsmethode, die wiederum vom Fick'schen Prinzip ausgeht (nach Knoebel, 72):

$$\textcircled{2} \quad \text{MBF} = \frac{q^0(t)}{\int_0^t C_a(t) \, dt - \int_0^t C_{vc}(t) \cdot dt}$$

Von der koronararteriellen Konzentration C_a kann man die Isotopenkonzentration abtrennen, die aus rezirkulierenden Isotopenmengen stammt C_{ar} :

$$\textcircled{3} \quad C_a = C_{ar} + C_{ao} \qquad C_{ao} = \text{Isotopenmenge im Blut die noch nicht rezirkuliert ist.}$$

$$\int_0^t C_a = \int_0^t C_{ar} + \int_0^t C_{ao}$$

Es gilt dann:

$$\textcircled{4} \quad MBF = \frac{qb(t)}{\int_0^t C_{ao} dt + \int_0^t C_{ar}(t) dt - \int_0^t C_{cv}(t) dt}$$

Da Rb in der Lunge kaum eliminiert wird, ist die Isotopenkonzentration im arteriellen Blut, die aus rezirkulierenden Isotopenmengen stammt C_{ar} , genauso groß wie die Isotopenkonzentration in venösen Mischblut einige Sekunden vorher. Mit steigendem t gilt dann:

$$\textcircled{5} \quad \int_0^t C_v(t) dt = \int_0^t C_{ar}(t) dt$$

Bei gleicher Extraktionsrate für alle Organe gilt ja:

$$\textcircled{1} \quad \int_0^t C_v(t) dt = \int_0^t C_{vc}(t) dt$$

$$\textcircled{2} \text{ und } \textcircled{5} \quad \int_0^t C_{vc}(t) dt = \int_0^t C_v(t) dt = \int_0^t C_{ar}(t) dt$$

$$\int_0^t C_{ar}(t) dt - \int_0^t C_{vc}(t) dt = 0$$

Daraus folgt:

$$\textcircled{6} \quad MBF = \frac{qo}{C_{ao}(t) dt}$$

Die MBF kann nun kalkuliert werden, indem man in der Peripherie die arterielle Konzentrations/Zeitkurve des Tracers während des ersten Umlaufes registriert und integriert, und die vom Herz extrahierte Isotopmenge q_0 mißt, wenn sie einen einigermaßen stabilen Wert erreicht hat. Es ist nicht nötig, den sinus coronarius oder eine Koronararterie zu katheterisieren um den MBF zu errechnen.

Da Rb von allen Geweben gleichmäßig aufgenommen wird, bestand anfangs die Schwierigkeit, die gamma-Strahlung des Herzens von der der übrigen Körperteile zu trennen.

Dieses Problem konnte durch die von Bing und Mitarbeitern entwickelte "Coincidence counting technique" auf elegante Weise umgangen werden (Bing, 8).

Bing ersetzte das anfänglich verwandte ^{86}Rb durch ^{84}Rb . ^{84}Rb strahlt zu 19% Positronen ab, die im Körper nach einer Wegstrecke von durchschnittlich 1,5 mm auf ein Elektron aufprallen und in zwei gamma-Quanten zerfallen. Die so entstandenen beiden gamma-Strahlen breiten sich unter einem Winkel von 180° in genau entgegengesetzter Richtung aus.

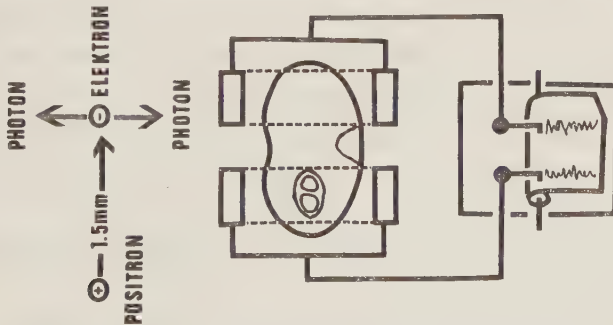


Abb. 1: Coincidence counting technique

Bing befestigte über dem Herz auf der linken Brust- und Rückenwand des Patienten zwei Szintillationszähler, die so geschaltet waren, daß nur gleichzeitig auf beide Zähler auftreffende Impulse registriert wurden. (siehe Abb. Nr. 1)

Diese Meßvorrichtung erfaßt deshalb nur gamma-Strahlen, die wirklich aus dem Gewebe stammen, das zwischen den beiden Zählern liegt. Zwei über der rechten Thoraxhälfte in gleicher Weise angeordnete Szintillationszähler ermitteln die Aktivität von Thoraxwand und Lunge, die dann von dem Meßergebnis über dem Herzen abgezogen wird.

Die Grundlagen der Anreicherungstechnik sind wiederholt scharf kritisiert worden. Die Anreicherung des Tracers im Gewebe folgt nicht einfachen physikalischen Gesetzen, sondern wird wahrscheinlich von aktiven oxydationsabhängigen Transportmechnismen bewerkstelligt. Conn (25) und Love (95) wiesen eine Beeinflussung der Extraktionsrate des Isotops durch Hypoxie und Hyperkapnie nach. Es ist zu vermuten, daß eine Schädigung der am Ionen-transport beteiligten biologischen Systeme zu einer Veränderung der Extraktionsrate führt. Eine konstante Anreicherungsrate, wie sie in der Theorie vorausgesetzt wird, ist deshalb äußerst zweifelhaft.

Weiterhin variiert die Extraktionsrate des Isotops auch mit der Größe des koronaren Blutflusses. Nach Love und Burch (94) wird mit steigender koronarer Durchblutung relativ immer weniger ^{84}Rb aus dem Blut aufgenommen. Das relativ meiste ^{84}Rb wird bei ganz langsamen Flußgeschwindigkeiten aus dem Blut extrahiert. Es konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden, ob die Extraktionsrate durch die Aufenthaltzeit des Blutes in der Kapillare limitiert wird, oder ob es bei höheren Durchblutungswerten zur Eröffnung nicht nutritiver Gefäßbahnen kommt, die keine Ausschöpfung des Isotops aus dem Blut erlauben (Knoebel, 73).

Auch die Körpertemperatur beeinflusst die Ionenaustauschvorgänge zwischen Blut und Muskelgewebe.

Über die Meßgenauigkeit der Anreicherungsverfahren werden in der Literatur widersprüchliche Angaben gemacht. So verglich Moir (100) die ^{84}Rb -Flußmessungen mit mechanischen Stromuhrmessungen und stellte erhebliche Differenzen der beiden Meßtechniken fest. Diese Messungen können aber nicht als einwandfrei akzeptiert werden, da die Stromuhr den Koronarfluß fehlerhaft mißt und in dieser Arbeit Dinge verglichen werden, die nicht vergleichbar sind. (Anreicherungsmethode mißt nur den nutritiven Flow, die Stromuhr

den gesamten Flow durch die Koronararterien).

Dagegen stellte Donato (32) und Mitarbeiter eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen der Anreicherungsmethode und der herkömmlichen NO_2^- -Fremdgasmethode fest.

Die Anreicherungstechniken sind wie die meisten indirekten Meßmethoden hinsichtlich ihrer quantitativen Aussagekraft und ihrer Meßgenauigkeit umstritten. Wegen ihrer Einfachheit, es brauchen nur eine periphere Vene und Arterie punktiert werden, werden sie gerne verwendet, wenn es um qualitativ vergleichende Aussagen geht.

2-2-2-3 Das Inertgas- oder Fremdgasverfahren

Inert- oder Fremdgase erfüllen zwei Voraussetzungen:

1. Während der Passage durch den Körper ändern Inertgase ihre chemische Identität nicht. Sie gehen keine chemische Verbindungen ein. Das heißt nicht, daß Inertgase keine biologischen Wirkungen entfalten. So wirkt das häufig verwandte NO_2 sowie Xe und Kr narkotisierend.
2. Da Inertgase nicht chemisch gebunden werden, breiten sie sich im Blut und im Gewebe nach dem Henry'schen Gesetz aus. (Henry's Gesetz: Die Konzentration eines Gases ist proportional dem Partialdruck).

In ihrer formalen Ableitung lehnen sich die Fremdgasmethoden eng an das Fick'sche Gesetz an: (nach Rau, 16)

Ist im Blut eines Probanden durch Fremdgasatmung oder Fremdgasinfusion eine gewisse Gaskonzentration vorhanden, so gilt: Die vom Herzen pro Zeiteinheit aufgenommene Gasmenge Q_o entspricht der pro Zeiteinheit vom koronararteriellen Blut antransportierten Indikatormenge vermindert um die pro Zeiteinheit vom venösen Blut abtransportierte Gasmenge. Oder umgeformt:

$$(1) \quad \text{MBF} = F = \frac{V}{t} = \frac{Q_o(t)}{\int_0^t C_a(t) dt - \int_0^t C_v(t) dt}$$

Von den drei unbekannten Größen dieser Gleichung läßt sich die arterielle und venöse Gaskonzentration durch Katheterisierung einer peripheren Arterie und des sinus coronarius messen.

Die im Herzen vorhandene Indikatormenge Q_o wird durch das Produkt von Organvolumen V_o und Indikatorkonzentration im Organ C_o errechnet:

$$(2) \quad Q_o(t) = V_o \cdot C_o(t)$$

Da das Organvolumen V_o für das ganze Herz schwer feststellbar ist, wird das Organvolumen für 100 gr Herzgewebe V_{100} bestimmt. Die endgültige Meßformel macht deshalb nur Aussagen über den Blutfluß pro 100 gr Herzgewebe:

$$(3) \quad V_{100} = \frac{100}{\rho} \quad \rho = \text{Dichte des Herzgewebes} \quad \left[\frac{\text{g}}{\text{cm}^3} \right]$$

Die Organkonzentration C_o wird aus der koronarvenösen Konzentration C_v unter der Voraussetzung errechnet, daß zwischen Blut und Gewebe ein Spannungsgleichgewicht des Indikatorgases herrscht. Die unterschiedliche Löslichkeit der Gase in Blut und Gewebe berücksichtigt der Verteilungskoeffizient λ , der experimentell bestimmt wird.

$$(4) \quad C_o = C_v \cdot \lambda$$

Aus den Formeln 1, 3 und 4 ergibt sich nun die anwendbare Meßformel für das Fremdgasverfahren:

$$(5) \quad \text{MBF} = F = \frac{V}{t} = \frac{\frac{C_v \cdot \lambda_o \cdot 100}{\rho}}{\int_0^t (C_a - C_v) dt}$$

Der MBF wird für 100 gr Herzgewebe und pro Minute angegeben.

Für die Gültigkeit der Fremdgasmethode sind folgende Voraussetzungen wichtig:

1. Zwischen der Gasspannung im venösen Blut und im Herzgewebe herrscht ein vollkommenes Spannungsgleichgewicht.

2. Das Organgewebe ist aus einem molekular homogenen Stoff zusammengesetzt. Ist dies nicht der Fall, z.B. bei umfangreichen Verfettungen des Myocards, dann ist der Verteilungskoeffizient N_0 nicht für das ganze Herz einheitlich.

3. Der Verteilungskoeffizient N_0 muß für alle Spezies einer Rasse, Gesunde und Kranke, gleich sein.

Diese Forderung stimmt bei arteriosklerotisch degenerierten Herzen mit der Voraussetzung 2 überein. Da der Hämatokrit bei vielen Testgasen einen Einfluß auf N_0 hat, muß der Verteilungskoeffizient vor der Berechnung des MBF entsprechend korrigiert werden.

4. Während der Zeit der Messung muß die Organdurchblutung konstant bleiben.

5. Der Proband muß das Testgas lange genug atmen, damit es zu einem Spannungsausgleich zwischen Gewebe und venösem Blut kommt.

Die Nachteile der Fremdgasmethode sind im großen und ganzen die gleichen wie die der von uns verwandten Xe-133-Auswaschmethode.

Bei den Messungen scheint insbesondere der von der Theorie geforderte vollkommene Spannungsausgleich des Gases zwischen Herzgewebe und venösem Blut nicht einzutreten. Gut durchblutete Anteile des Herzens sättigen sich offenbar viel schneller mit Gas auf, als schlecht durchblutete. Gerade bei Koronarsklerotikern mit inhomogen durchbluteten Herzen, werden bei der MBF-Messung die gut durchbluteten Myocardregionen im Vergleich zu dem mangelndurchbluteten Myocardgewebe überrepräsentiert. Zu hoch angesetzte Meßergebnisse sind die Folge. (Klocke, 70, Rau, 108)

Auch bei den Inertgasen ist die Größe des Verteilungskoeffizienten von dem Fettgehalt des untersuchten Organs abhängig. Eine Einschätzung des individuellen Einflusses vorhandener Fettmengen im Herzen auf die jeweilige Messung ist kaum möglich. (s.S. 40 f.f.)

Von Rau wird für die Fremdgasmethode ein Meßfehler von $\pm 12\%$ angegeben. Dies ist ein beträchtlich großer Fehlerbereich, der zumindestens bei der Diagnose koronarer Herzerkrankungen den Sinn einer Messung in Frage stellen kann. (Rau, 108)

Ein möglicher Nachteil der Fremdgasmethode ist die Tatsache, daß nur koronarvenöses Blut aus dem sinus coronarius zur Messung benützt werden kann und somit nur die Durchblutung des linken Ventrikels erfaßt wird.

2-2-2-4 Die Indikatorverdünnungstechnik

Die Indikatorverdünnungstechnik wurde von Steward 1879 entwickelt und von Hamilton 1929 zur Bestimmung des Herzzeitvolumens angewandt.

Auch diese Methode ist formal nah mit dem Fick'schen Prinzip verwandt. Bei der Verdünnungstechnik wird in den Blutstrom vor einem Organ plötzlich eine Indikatorosis eingespritzt und die Konzentrations/Zeitkurve des Indikators nach Passage des Organs gemessen. Durch Integration der Konzentrations/Zeitkurve läßt sich der Blutfluß durch das untersuchte Organ errechnen. Es wird im Grunde ein gesuchtes Flüssigkeitsvolumen aus der Konzentration einer darin gelösten bekannten Indikatormenge bestimmt:

$$\textcircled{1} \quad F = \frac{Q_o}{\int_0^t (C_a - C_v) \cdot dt}$$

Da nur kurzzeitig in das zu messende System Indikator injiziert wird, kann die Konzentration/Zeitkurve am Eingang des Systems auf 0 gesetzt werden:

$$\textcircled{2} \quad F = \frac{Q_o(t)}{\int_0^t C_a(t) dt}$$

Dies ist die bekannte Steward Hamilton Formel, die bei der Messung des MBF mit der Verdünnungstechnik angewandt wird.

Die Indikatorverdünnungstechnik ist bis heute bei der Messung der Koronardurchblutung des Menschen bedeutungslos geblieben. Dies liegt an den technischen Schwierigkeiten der verschiedenen Meßvarianten (Rau, 108):

1. Bei Injektion des Indikators in eine Koronararterie und gleichzeiti-

ger Registrierung der Indikatorkonzentration im sinus coronarius, muß der Indikator vollständig und gleichmäßig mit Blut vermischt in die Koronararterie eingeschwemmt werden. Dies ist technisch auch unter optimalen Bedingungen nicht zu gewährleisten.

Das Blut im sinus coronarius stammt nicht nur aus der linken Koronararterie. Es kann daher nicht als streng repräsentativ für den Blutfluß der LKA angesehen werden. Eine Anwendung des Fick'schen Prinzips muß deshalb zu falschen Ergebnissen führen.

2. Durch Injektion des Indikators in den linken Ventrikel und in den Aorta ascendens wird zweimal das Herzzeitvolumen bestimmt. Zieht man die beiden HZV voneinander ab, so erhält man den Anteil der Koronararterien am Herzauswurf. Leider ist die Fehlerbreite der HZV-Meßmethode größer als der Anteil der Koronardurchblutung am HZV (5%). (Henrique 1913, Frimmer 1961)

3. Registriert man in einer Systemarterie die Konzentrations/Zeitkurve des Indikators, so taucht einige Zeit nach der ersten Konzentrations/Zeitkurve der rezirkulierende Indikator auf der Meßkurve auf. Theoretisch müßten die vom Koronarkreislauf aufgenommenen Indikatormengen als erste rezirkulieren und in ihrer Konzentrations/Zeitkurve Auskunft über die Größe der Koronardurchblutung geben. Leider läßt sich in der Praxis ohne schwerwiegende Eingriffe in den Kreislauf eine ausreichende Trennung der Indikatormengen aus Herzdurchblutung und Gesamtkreislauf nicht erreichen. Deshalb wurde auch dieser Weg als ungangbar verworfen. (Henly 1960, Sevelius und Johnson 1959)

Alle indirekten Meßverfahren, die auf dem Fick'schen Prinzip beruhen, haben sich bis jetzt im cardilogischen Alltag nicht endgültig durchsetzen können. Ihre Eignung zur korrekten Erfassung der Koronardurchblutung ist nach wie vor umstritten. (Klocke 68, 69, 70, 71, Baltaxe 4, Rau 108, Holmberg 53, Ross 124) Deshalb ist von verschiedenen Seiten versucht worden, auf ganz neuen Wegen die myocardiale Durchblutung zu messen oder wenigstens unterschiedlich durchblutete Herzpartien optisch kenntlich zu machen. Besonders interessiert in diesem Zusammenhang die

2-2-2-5 Röntgen-Cine-Densitometrie nach Rutishauser (130)

Rutishauser hat vorgeschlagen, den Flow im Hauptstamm einer Koronararterie direkt aus dem Cine-Angiogramm der Arterie zu berechnen.

Zunächst wird auf dem Angiographie-Film je ein Meßpunkt proximal und distal am Hauptstamm einer Koronararterie markiert. Voraussetzung ist, daß sich die Koronararterie nicht zwischen diesen beiden Meßpunkten verzweigt.

Dann mißt man die Zeit, die ein Kontrastmittelschub braucht, um vom proximalen Meßpunkt A zum distalen Meßpunkt B zu fließen. Zeit von A nach B = $\underline{dt}$

Aus dem Angiogramm wird nun der Abstand $\underline{s}$ von A nach B und der Durchmesser der Koronararterie auf derselben Strecke durch Messung ermittelt.

Aus dem Querschnitt der Koronararterie $(\frac{d}{2})^2$ und $\underline{s}$ läßt sich das Volumen der Arterie zwischen den Punkten A und B errechnen:

$$V = \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot s$$

$$F = \frac{V}{dt} = \frac{\left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot \pi \cdot s}{dt}$$

Wenn man nun das Volumen des Streckenabschnittes A-B durch die Passagezeit $\underline{dt}$ dividiert, erhält man den Fluß pro Zeiteinheit durch die untersuchte Arterie.

Theoretisch besitzt die Röntgen-Densitometrie den Vorteil, den Flow in einem ausgesuchten Arterienstamm in absoluten Zahlen und nicht pro 100 g Gewebe messen zu können.

Trotzdem scheint auch diese Methode mit erheblichen technischen Schwierigkeiten belastet zu sein.

Die Kleinheit der Koronararterien, ihre unablässige Bewegung im Herzrhythmus, und der ständige Helligkeitswechsel des Bildhintergrundes, erschweren die Auswertung des Angiogramms (Rutishauser 130).

Außerdem ist bekannt, daß die zur Messung verwendeten Kontrastmittel einen vasodilatatorischen Effekt auf die Koronargefäße ausüben und die MFB-Messungen verfälschen können. (Rutishauser 130)

3 Die praktische Durchführung der Untersuchung

3-1 Die Auswahl der Patienten

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden zur Indikationsstellung eines koronarchirurgischen Eingriffes der Angiographie der Herzkranzgefäße und der Messung der Herzmuskeldurchblutung unterzogen.

3-1 Die Cine-Angiographie der Herzkranzarterien

3-2-1 Methodik

3-2-1-1 Der Judkins Katheter

Abweichend zu der von Sones 1958 vorgeschlagenen Technik der Angiographie der Koronararterien wurde bei unseren Patienten die von Judkins 1967 angegebene Methode zur Darstellung der Herzkranzgefäße verwendet.

Während Sones einen nicht vorgeformten Katheter durch die freigelegte a. brachialis hindurch einführt, erreicht der Judkins-Katheter die Koronarostien mit einem vorgeformten Katheter auf dem perkutanen-transfemorale Wege. Dies hat mehrere Vorteile:

Durch die Verwendung der flußstärkeren a. femoralis als Eingangsort für den Katheter werden thrombotische Verschlüsse in der Peripherie der Eingangsarterie vermieden.

Die Judkins-Technik benützt für die linke und rechte Koronararterie zwei verschiedene eigens vorgeformte Plastikkatheter. Diese passen sich auf Grund ihrer Krümmung den Verhältnissen an der Aortenwurzel an und erreichen ohne zeitraubende und riskante Manipulationen die Koronarostien. Einmal in das Koronarostium eingeführt bleibt der Judkins-Katheter dort liegen bis er zurückgezogen wird. Eine Behinderung des Blutflusses in den Koronarien tritt nicht ein. (Sone 41, Judkins 60)



Abb. 2: Judkins Katheter für die linke Koronararterie

3-2-1-2 Die Angiographieanlage

Zur Aufzeichnung des Angiogramms der Herzkranzgefäße diente eine radiologische Herzuntersuchungsanlage der Firma Phillips.

Das Gerät war wie folgt zusammengesetzt:

Der Patient ruht in einer in der Längsachse schwenkbaren, nicht kontrastgebenden Liege, die nach beiden Seiten bis zu einem Winkel von 60 Grad bzw. 90 Grad gekippt werden kann.

Sagittal zu dieser Liege ist eine Thoraxdurchleuchtungsvorrichtung angebracht. Das Röntgenbild wird durch eine Bildwandleranlage sichtbar gemacht und auf 35 mm Schwarz-Weiß-Kinofilm aufgenommen.

Auf einem besonderen Bildschirm verfolgt der untersuchende Arzt während der ganzen Darstellung der Koronararterien das EKG und die Blutdruckwerte des Patienten.

3-2-1-3 Das technische Vorgehen bei der Angiographie

Unsere Patienten erhielten keine Prämedikation. Die Inguinalgegend der Patienten wurde von Haaren befreit und zusammen mit der Fossa cubiti mit Codan-Lösung desinfiziert. Unter Lokalanästhesie wird über eine Kanüle mit Hilfe eines Mandrins der Judkins-Katheter in die a. femoralis eingeschoben. Durch Verschieben des Judkins-Katheters und vorsichtige Manipulation wird das Ostium der gesuchten Koronararterie erreicht.

Nun werden vorsichtig geringe Dosen Urographin in die Koronararterie eingespritzt und so die korrekte Lage des Katheters im Ostium der Koronararterie verifiziert. Gleich anschließend wird die Koronararterie mit Urographin gefüllt, und der Füllungsvorgang beziehungsweise die Verteilung des Urographins im peripheren oder venösen Koronarkreislauf auf 36 mm Kinofilm aufgenommen.

Um ein möglichst korrektes Bild von der Form und Struktur der Koronararterie zu erhalten, erfolgte die angiographische Darstellung der Koronararterien im ersten schrägen Durchmesser (right anterior oblique), im zweiten schrägen Durchmesser (left anterior oblique), und in posterior anteriorer Richtung.

Zum Abschluß der Untersuchung wurde die Höhle des linken Ventrikels mit Kontrastmittel gefüllt. Auf dem Röntgenschirmbild und dem Film ermöglicht dieses Verfahren die Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels. Nicht kontraktile Teile des linken Ventrikels und Aneurysmen der Herzwand konnten so bei der diagnostischen Abklärung der koronaren Herzerkrankungen berücksichtigt werden.

3-2-1-4

Die Auswertung des Bildmaterials

Nach der Entwicklung wurden die aufgenommenen Filme auf einem Filmmonitor betrachtet und besonders charakteristische Darstellungen der Koronargefäße Freihand auf Randlochkarten abgezeichnet. So war es möglich, vergleichbares, leicht zugängliches Dokumentationsmaterial zu gewinnen und die bisweilen schwierige Orientierung über die anatomische Struktur der äußerst variablen Koronargefäße und die Lage der einzelnen Stenosen zu erleichtern.

3-2-2-

Die anatomischen Befunde an den angiographierten Koronararterien

3-2-2-1

Normale Anatomie

Die von uns bei der Angiographie erhobenen anatomischen Befunde decken sich weitgehend mit den Forschungsergebnissen von Gensini (41) und James (56):

Normalerweise besitzt der Mensch zwei Koronararterien, von denen eine aus dem rechten und eine aus dem linken sinus Valsalvae als rechte und linke Koronararterie entspringen.

Vom linken sinus Valsalvae ausgehend zieht die größere und kürzere linke Koronararterie zwischen linkem Vorhof und der Pulmonalarterie im sulcus atrioventricularis nach vorne. Sie teilt sich nach einer Verlaufsstrecke von 1-2 cm in zwei oder mehr Äste. Der Ast, der weiter im sulcus atrioventricularis nach vorne verläuft, und sich dann im sulcus interventricularis ant. nach caudal wendet, wird arteria ant. desc. genannt.

Ein anderer Hauptast folgt dem sulcus atrioventricularis zur Hinterseite des Herzens und erhält den Namen arteria circumflexa. In dem Winkel zwischen arteria ant. desc. und art. circumflexa entspringen in caudaler Richtung aus der a. ant. desc. weitere 1-3 Arterien, die die Linksventrikelwand zwischen den beiden vorgenannten Arterien versorgen und als rami diagonales bezeichnet werden. Die rami diagonales können beträchtliche Größe erreichen und sind oft nur schwierig von den beiden anderen Hauptästen der linken Koronararterie zu unterscheiden.

Die arteria ant.desc. erreicht immer die Herzspitze, umgreift sie und endet im unteren Drittel des sulcus interventricularis post. Auf ihrem Wege gibt sie zahlreiche rami septales ab, die zwei Drittel des oberen Ventrikelseptums und das ganze untere Drittel des Septums versorgen. Darüber hinaus gehen von der arteria ant. desc. Äste zur Vorderwand des rechten Ventrikels ab, die dort mit Abspaltungen der rechten Koronararterie, insbesondere dem Konusast, anastomosieren können.

Die arteria circumflexa entspringt fast rechtwinkelig aus dem Hauptstamm der linken Koronararterie und läuft dann rückwärts im sulcus atrioventricularis auf das crux cordis zu. Dieses erreicht sie nur in wenigen Fällen (Gensini 41). Normalerweise endet die Circumflexarterie etwas distal des margo obtusus des Herzens, ohne den sulcus interventricularis post. zu erreichen. Versorgt die arteria circumflexa jedoch diese Gegend, so entspringt aus ihr die art. post. desc.. Die linke Koronararterie ernährt dann das gesamte Ventrikelseptum und ist der Ursprungsort der Arterie zum Atrioventrikularknoten. Zusätzlich sendet die Circumflexarterie immer Äste zum linken Ventrikel und linken Vorhof aus.

Am gleichmäßigsten und stärksten sind die Ventrikelläste ausgebildet, die den margo obtusus des Herzens begleiten.

Aus der Circumflexarterie entspringt in 40% aller Fälle auch die Sinusknotenarterie.

Vom rechten sinus Valsalvae ausgehend verläuft die rechte Koronararterie im sulcus atrioventricularis zur diaphragmalen Seite des Herzens.

Als erste Arterie spaltet sich von ihr bei 50% der Menschen die Konusarterie ab, die auch unabhängig aus dem sinus Valsalvae entspringen kann. Die relativ kleine Konusarterie zieht nach ventral und links, umrundet das Ausflußgebiet des rechten Ventrikels in Höhe der Pulmonalklappe, und findet Anschluß an Rechtsventrikelläste der art. ant. desc. (Anastomotic circle of Vieussens)

Etwa in Höhe der Konusarterie gibt RKA die Sinusknotenarterie ab, die kranial, dorsal und nach rechts verläuft. Diese entspringt bei 70% der Menschen aus der rechten Koronararterie, bei 30% aus der linken Koronararterie.

(Gensini 41). Nach einem Verlauf über die Vorderwand des rechten Vorhofs und unterhalb des rechten Herzohres erreicht die Sinusknotenarterie das Ostium der vena cava sup., das sie umrundet. An dieser Stelle steht die Sinusknotenarterie in Verbindung mit feinen Vorhofästen der distalen rechten Koronararterie.

Im weiteren Verlauf gibt die rechte Koronararterie mehrere Rechtsventrikelläste zur Vorderwand des rechten Ventrikels ab. Als besonders starker Einzelast spaltet sich am margo acutus des Herzens der ramus marginalis dexter ab und läuft auf die Herzspitze zu.

In Höhe des ramus marg. dext. entspringt aus der RKA die mittlere Vorhofarterie, die häufig mit der Sinusknotenarterie in Verbindung steht.

Bei 90% der untersuchten Herzen zieht die rechte Koronararterie im sulcus artrioventricularis bis zum crux cordis und wendet sich dann als art. post. desc. im sulcus interventr. post nach unten. Aus ihr entspringen mehrere kurze septale Äste zum oberen Teil des Ventrikel Septums. Gleichfalls spalten sich einige kleinere Äste zur Hinterwand des rechten Vorhofs und rechten Ventrikels ab.

In der U-förmigen Biegung nach unten am crux cordis gibt die rechte Koronararterie bei 90% der Menschen die wichtige Atrioventrikularknotenarterie ab. Bei den übrigen 10%, bei denen die art. post. desc. der linken Koronararterie entstammt, entspringt auch die Atrioventrikularknotenarterie aus der links entspringenden arteria circumflexa.

Bianchi, Spalteholtz und Schlesinger haben den Begriff der Rechts- oder Linksdominanz einer Koronararterie in die anatomische Nomenklatur eingeführt. Entsprechend dem Vorgehen von Gensini (41) und James (56) wurden von uns die Koronararterien von Patienten, bei denen die arteria post. desc. aus der rechten Koronararterie entsprang, als anatomisch rechtsdominant eingeordnet. Gehörte die arteria post. desc. zum Versorgungsgebiet der linken Koronararterie, so ging das betreffende Angiogramm als anatomisch linksdominant in unsere Statistik ein. (Siehe Tabelle S. 54).

Bei einigen Patienten mit anatomisch rechtsdominanter Versorgung des Myocards konnten wir noch starke Ventrikelläste feststellen, die auf die Hinter-

wand des linken Ventrikels übergriffen. Diesen Versorgungstyp bezeichneten wir als verstärkt anatomisch rechtsdominant. (Siehe Tab. S. 54)

Bei unseren 34 Patienten fanden wir 22 Kranke mit rechtsominanter arterieller Versorgung des Myocards (65%), 7 Patienten mit verstärkt rechtsdominanter Vascularisation des Herzmuskels (20%), und bei 5 Patienten entsprang die arteria post. desc. aus der linken Koronararterie (15%) (Siehe Tab. S. 54)

Diese Zahlen entsprechen den Angaben von Gensini (41) und James (56), die in großen Angiographieserien bei 90% aller untersuchten Patienten rechtsdominante Koronararterien und bei 10% der Kranken linksdominante Herzkranzgefäße fanden. Verstärkte Rechtsdominanz geben diese Autoren für 20% aller rechtsdominanten Versorgungstypen an. Der Anteil der linksdominant vaskularisierten Patienten schwankt bei ihnen zwischen 5% und 15%, wobei der linksversorgte Typ bei Männern 3mal häufiger als bei Frauen ist. Dem entspricht unser Befund von etwa 15% linksdominant versorgten Patientenherzen. Alle unsere Patienten mit linksdominant vaskularisiertem Myocard waren Männer.

Zu bemerken wäre an dieser Stelle, daß Rechtsdominanz und Linksdominanz rein anatomische Einteilungen sind, die kein funktionelles Korrelat besitzen. Auch bei anatomisch rechtsdominanten Versorgungstypen ernährt die linke Koronararterie die viel größere Muskelmasse: Fast den ganzen linken Ventrikel und fast das ganze interventrikuläre Septum. Funktionell ist die linke Koronararterie immer die dominante Arterie.

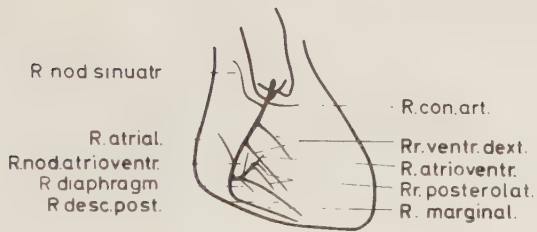
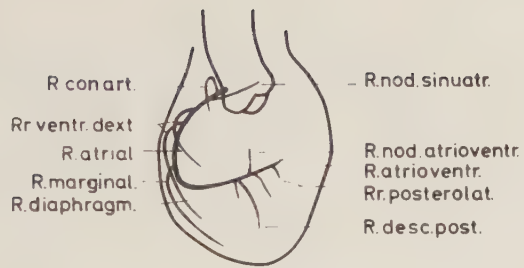


Abb. 3: Anatomie der rechten Koronararterie

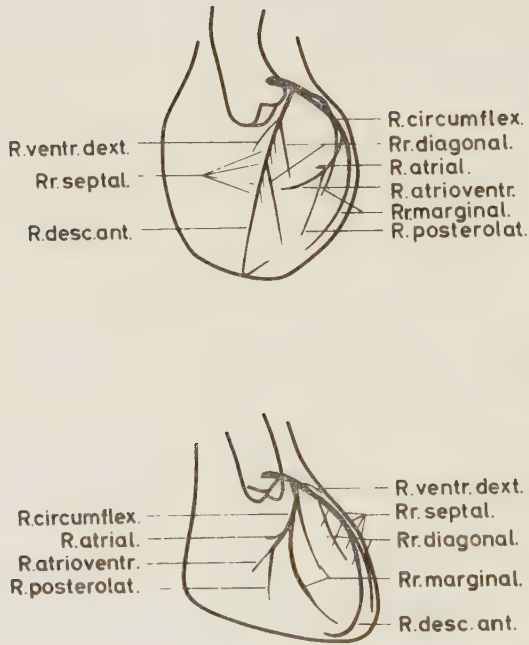


Abb. 4: Anatomie der linken Koronararterie

3-2-2-2 Pathologische Anatomie

Stenosen:

Ein Angiogramm der Koronararterien wurde von uns als pathologisch verändert betrachtet, wenn ein wichtiger Ast (Hauptstamm) einer Koronararterie zu mindestens 50% stenosierte war. Stenosen von weniger als 50% wurden unberücksichtigt gelassen, weil von ihnen keine hämodynamischen Auswirkungen zu erwarten sind.

Nach dieser Regel ließen sich bei 17 unserer 34 angiographierten Pa-

tienten keine ernsteren Veränderungen finden. Dagegen konnten bei den übrigen 17 Patienten ernstere, schwerwiegende, zum Teil totale Verschlüsse gefunden werden. (Siehe Tab. S. 55)

Verschlüsse in der rechten Koronararterie:

Bei 9 Patienten bestand ein totaler Verschluß der proximalen rechten Koronararterie. Bei 3 dieser 9 Patienten war dabei die linke Koronararterie nicht verändert oder nur wenig verändert, bei den anderen 6 Kranken fanden sich zusätzlich ernste Stenosen im Anterior- Descendens- und Circumflex-System. Das Gebiet der distalen rechten Koronararterie wurde bei fast allen diesen Patienten retrograd durch Kollateralen aus der arteria ant. desc. und circumflexa her aufgefüllt. Einfache Einengungen der rechten Koronararterie von mehr als 50% und weniger als 100% fanden sich bei 3 Patienten. (Siehe Tab. S.55)

Verschlüsse in der linken Koronararterie:

Bei den Stenosen im Versorgungsbereich der linken Koronararterie unterschieden wir Einengungen der arteria circumflexa und der arteria ant. desc. (Siehe Tab. s.) Bei 10 unserer 17 Patienten mit pathologisch veränderten Koronararterien war die arteria ant. desc. zumindestens zu 50% eingengt. Bei 2 Patienten war der mittlere Teil der art. ant. desc. total stenosiert.

Stenosen im Hauptstamm der arteria circumflexa fanden sich bei 6 von 10 Patienten mit arteriosklerotischer Erkrankung der linken Koronararterie. Zweimal war die art. circumflexa ganz verschlossen. Dreimal waren a. circumflexa und a. anterior desc. gleichzeitig durch arteriosklerotische Stenosen verlegt. (Siehe Tab. S.)

5 der 10 Pat. mit pathologisch veränderter linker Koronararterie hatten gleichzeitig eine nennenswerte (mindestens 50%) Einengung der rechten Koronararterie.

Bei 2 der 17 Patienten fanden sich gleichzeitig Stenosen der rechten Koronararterie, der art. ant. desc. und der art. circumflexa.

Kollateralen:

Im gesunden menschlichen Herzen lassen sich keine funktionellen Anastomosen zwischen den Ästen der beiden Koronararterien nachweisen (Blum 10, Schlesinger 10). Erst im Laufe des arteriosklerotischen Krankheitsprozesses kommt es zur Kalibervergrößerung von rudimentär angelegten Verbindungen zwischen den Stämmen der Koronargefäße. Dies konnte durch Untersuchungen mit radioaktiv markierten Glaskugeln von verschiedenen Untersuchern nachgewiesen werden. (Schlesinger 10)

Prädilektionsstellen zur Bildung von Kollateralen sind:

1. Das Gebiet der Herzspitze. Dort versorgen die arteria ant. des., die arteria circumflexa und die rechte Koronararterie ein gemeinsames Kapillargebiet.

2. Die Rechtsventrikelläste der arteria ant. desc.. Sie anastomosieren mit der Konusarterie, die aus der RKA oder dem rechten sinus Valsalvae entspringt.

3. Die rami septales der art. ant. desc. können mit den septalen Ästen der art. post. desc. Verbindungen eingehen.

4. Die Sinusknotenarterie. Sie anastomosiert mit den rami atriales der distalen RKA und versorgt bei proximalen Verschlüssen der rechten Koronararterie die Endstrecke von RKA mit. Entspringt die Sinusknotenarterie aus der LKA, so kommt es zu Verbindungen zwischen dem Circumflexsystem und der rechten Koronararterie.

5. Linksventrikelläste aus der Endstrecke der RKA. Sie berühren das Versorgungsgebiet der arteria circumflexa und können bei Bedarf mit dieser funktionelle Verbindungen eingehen.

Im Angiogramm schlossen wir auf Kollateralen, wenn sich eine stenosierte Koronararterie von der kontralateralen Koronararterie her retrograd auffüllte. Besonders stark ausgeprägte Kollateralen waren im Angiogramm

selbst als Gefäßzeichnung sichtbar.

Wie aus der Tabelle S.55 ersichtlich, konnte in unseren Angiogrammen beim Vorhandensein ernsterer Stenosen (mindestens 50%ige Verlegung des Hauptstammes einer Koronararterie oder eines der beiden Hauptäste der linken Koronararterie) in den Hauptverlaufsstrecken der RKA, der a. anterior desc. und der arteria circumflexa praktisch immer Kollateralen nachgewiesen werden.

Bei 13 Patienten waren im Angiogramm Kollateralen sichtbar. 10mal bestand eine Verbindung zwischen der rechten Koronararterie und dem System der a. ant. desc., 9mal kommunizierten die a. circumflexa oder ihre Äste mit der rechten Koronararterie. Relativ häufig (bei 5 Patienten) bestand sowohl zwischen dem RKA- und dem Anterior Descendens-System als auch zwischen dem RKA- und dem Circumflex-System eine Verbindung. (Siehe Tab. S. 55)

3-3 Die Messung der Herzdurchblutung mit der Xe 133-Auswaschmethode

3-3-1 Theoretische Grundlagen

Wird in das Herzmuskelgewebe ein frei beweglicher Indikator eingeschleust, so wäscht die Koronardurchblutung den Indikator im Laufe des Meßvorganges aus dem Herz aus. Das koronarvenöse Blut schwemmt den Indikator in den Gesamtkreislauf.

Je schneller der Indikator aus dem Herzen entfernt wird, oder je schneller die Indikatorkonzentration im Herz sinkt, desto größer ist die Herzdurchblutung.

Aus dem Abfall der Konzentrations/Zeitkurve des Indikators im Myocard kann daher die Größe des MBF errechnet werden. Voraussetzung dabei ist, daß der Indikator nur durch den koronaren Blutstrom eliminiert wird, und daß er nicht rezirkuliert, das heißt nicht wieder mit arteriellem Blut

in das Herz eingebracht wird.

3-3-1-1 Das Modell von S.S. Kety

Die erste mathematische Beschreibung des Auswaschverfahrens stammt von Kety (62). Sie baut auf das Fick'sche Prinzip auf:

$$(1) \quad \frac{d Q_o}{dt} = \frac{Q_a}{dt} - \frac{Q_v}{dt}$$

Ist der Indikator einmal in das Herz eingebracht, so erscheint, von rezirkulierenden Indikator Mengen abgesehen, kein weiterer Indikator mehr im arteriellen Blut. Die Menge des rezirkulierenden Indikators ist von der Voraussetzung her aber gleich 0:

$$(2) \quad \frac{d Q_o}{dt} = - \frac{Q_v}{dt}$$

$$(3) \quad \frac{d Q_o}{dt} = - \frac{V \cdot C_v}{dt}$$

$$\frac{V}{dt} = F = MBF$$

$$(4) \quad \frac{d Q_o}{dt} = - F \cdot C_v$$

Das in das Herz eingespritzte Indikatorgas diffundiert frei durch das Myocardgewebe. Das Gas steht im Kapillargebiet in einem Spannungsgleichgewicht mit dem venösen Koronarblut. Dieses Spannungsgleichgewicht wird durch die unterschiedlichen Löslichkeiten des Indikators im Blut und Gewebe bestimmt. Der Verteilungskoeffizient dient als Proportionalfaktor:

$$(5) \quad C_v \cdot \lambda_o = C_o \longleftrightarrow C_v = \frac{C_o}{\lambda_o}$$

$$(5) \text{ in } (4) \rightarrow (6) \quad \frac{d Q_o}{dt} = - \frac{F \cdot C_o}{\lambda_o}$$

Mit Hilfe der Dichte des Herzens ($\rho = 1,05$) kann die Indikatormenge Q_o errechnet werden, die in 100 g Herzgewebe gespeichert ist.

Die MBF-Formel gibt daher einen Durchblutungswert pro 100 g Herzgewebe an:

$$\begin{aligned} (7) \quad Q_o \text{ (pro 100 g Gewebe)} &= C_o \cdot V_{100g} \\ &= C_o \cdot \frac{100}{\rho} \end{aligned}$$

$$\text{denn } \rho = \text{Dichte} \left[\frac{g}{cm^3} \right] \longrightarrow V = \frac{100}{\rho}$$

Die Maßzahl $\frac{100}{\rho}$ stellt den Raum dar, den 100 g Herzgewebe einnehmen.

$$(7) \text{ in } (6) \longrightarrow (8) \quad \frac{d C_o \cdot 100}{dt \cdot \rho} = - \frac{F \cdot C_o}{n_o}$$

$$(8) \text{ umgeformt} \quad F = - \frac{d C_o \cdot n_o \cdot 100}{dt \cdot C_o \cdot \rho}$$

$$(8) \text{ umgeformt} \quad \left[\begin{aligned} \frac{d C_o}{dt} &= C_o \cdot - \frac{F \cdot \rho}{n_o \cdot 100} \end{aligned} \right.$$

ALLGEMEINE
FASSUNG EINER
E-FUNKTION:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= n \cdot K \\ n(t) &= n_o \cdot e^{-K \cdot t} \end{aligned}$$

Der Vergleich der Formel 8 mit der allgemeinen Formulierung einer e-Funktion ergibt, daß dem Konzentrationsabfall des Indikators im Herz eine negative e-Funktion der Art $C_o(t) = C_{oo} \cdot e^{-k \cdot t}$ zugrundeliegen muß. Demnach gilt:

$$(9) \quad K = \frac{-F \cdot \rho}{n_o \cdot 100}$$

$$(10) \quad MBF = F = \frac{K \cdot n_o \cdot 100}{\rho} \left[\frac{ml}{min \cdot 100 g} \right]$$

Die einzige Unbekannte der MBF-Formel 10 ist der Exponent K, der auf drei Wegen aus der Meßkurve der Isotopenkonzentration $C(t)$ bestimmt werden kann:

1. Über die Halbwertszeit:

Für alle e-Funktionen gilt:

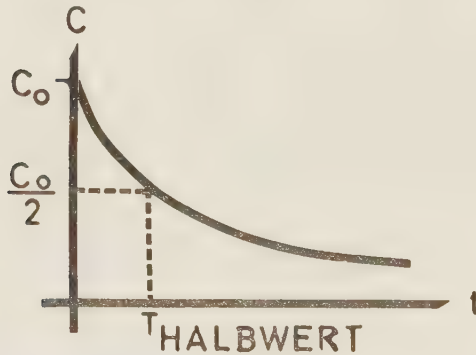


Abb. 5: Das graphische Bild der Funktion $c(t) = c_0 \cdot e^{-K \cdot t}$

$$c(t) = c_0 \cdot e^{-K \cdot t}$$

$$c(t_{\text{HALBWERT}}) = \frac{c_0}{2} = c_0 \cdot e^{-K \cdot t_{\text{HALBWERT}}}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-K \cdot t_{\text{HALBWERT}}}$$

$$2 = e^{K \cdot t_{\text{HALBWERT}}}$$

$$\ln 2 = K \cdot t_{\text{HALBWERT}}$$

$$0,693 = K \cdot t_{\text{HALBWERT}}$$

$$K = \frac{0,693}{t_{\text{HALBWERT}}}$$

Aus der Konzentrations/Zeitkurve des Indikators im Myocard wird die Halbwertszeit durch einfache Messung bestimmt.

2.

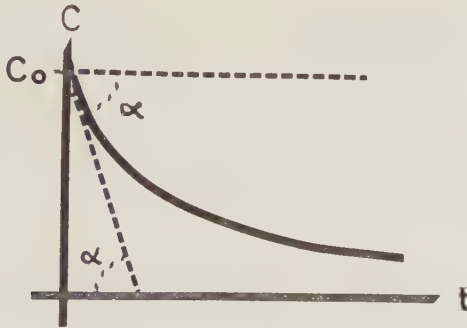


Abb. 6: $K = \frac{1}{a} \rightarrow a = \frac{C_0}{\operatorname{tg} \alpha} \rightarrow \operatorname{tg} \alpha' = \frac{\overline{CA}}{\overline{AB}}$

3. Bei halblogarithmischer Auftragung der Funktion ist das Funktionsbild eine Gerade. Dann gilt:

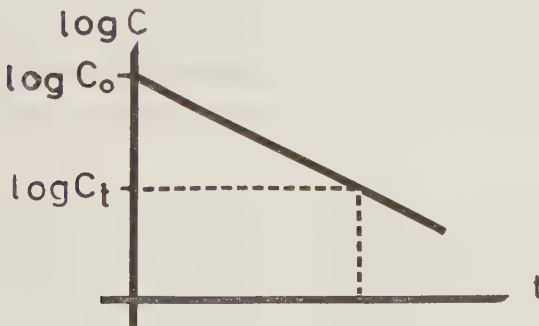


Abb. 7: Das halblogarithmische Bild der Funktion $c(t) = C_0 \cdot e^{-K \cdot t}$

$$\ln c(t) = \ln c_0 + K \cdot t \cdot \ln e$$

$$K = \frac{\ln c_0 - \ln c(t)}{t \cdot \ln e}$$

$$K = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{0,4343 (t_2 - t_1)}$$

3-3-1-2 Voraussetzungen der Theorie von S.S. Kety und Diskussion dieser Voraussetzungen

Die von Kety 1949 angegebene mathematische Formulierung der Auswaschmethode ist an mehrere Voraussetzungen gebunden:

1. Das Indikatorgas verteilt sich nach der Injektion ins Herz frei diffundierend im nutritiven Herzblut und Herzgewebe. Die zwischen Blut und Gewebe ausgetauschte Indikatormenge wird nur durch die Größe und Sättigung des Blutstroms und nicht durch diffusionslimitierende Faktoren bestimmt. Zwischen Gewebe und Blut stellt sich in jedem Augenblick ein Spannungsgleichgewicht des Gases ein, das nur durch die unterschiedliche Löslichkeit des Indikatorgases in Blut und Gewebe regiert wird.

Die Verweildauer des indikatorhaltigen Blutes im Kapillarnetz hat innerhalb der biologischen Grenzen keinen Einfluß auf die Indikatordiffusion zwischen Gewebe und Blut. Auch bei sehr kurzen Verweilzeiten kommt es immer zu einem augenblicklichen Spannungsausgleich des Gases zwischen Gewebe und Blut.

Die Annahme der sofortigen, unbehinderten konzentrationsgradientenfreien Indikatorverteilung im Myocard ist eine der wichtigsten Voraussetzungen der Auswaschtheorie von Kety. Sie steht in unmittelbarer Beziehung zu dem Prinzip dieser Meßmethode nämlich

"Daß mehr Blut mehr Isotope abtransportiert"

oder schärfer formuliert, daß mehr Blut proportional mehr Isotope aus dem Herz auswäscht. (Nach Lewis 87)

Bildet sich zwischen kapillarfernen Gewebegebieten und kapillarnahen Zonen und der Kapillare selbst ein Konzentrationsgradient des Indikators durch diffusionshemmende Faktoren aus, so wird der MBF zu niedrig gemessen.

Diffusionshemmende Faktoren bedeuten ja: Weniger Indikator, als die Kety-Theorie annimmt, diffundiert pro Zeiteinheit aus dem Herzgewebe in das Kapillarblut und verläßt den Myocard. Die im Herz vorhandene Indikatormenge nimmt nur langsam ab. Nach den Vorstellungen der Auswaschmethode ist aber die Schnelligkeit der Abnahme der im Herz gespeicherten Indikatormenge das Maß für den MBF. Diffusionsbegrenzende Faktoren führen mithin zu einem protrahierten Auswaschvorgang des Indikators und zu einer fälschlich niedrigen MBF-Messung.

Die uneingeschränkte, unbehinderte Diffusion des Indikators im Herz konnte bis heute nicht eindeutig nachgewiesen werden. Hochdiffusible Edelgase wie Xe und Kr in gut durchbluteten und gut vascularisierten Geweben mit langsamen Blutfluß bei fehlenden arteriovenösen Anastomosen erfüllen wahrscheinlich die Modellvorstellungen der von Kety entwickelten Auswaschtheorie. (Bassingtwaighte 7)

Sind jedoch die Abstände zwischen den einzelnen Kapillaren groß und ist die Verweildauer des Blutes im Kapillargebiet nur kurz, so existiert möglicherweise ein Konzentrationsgradient zwischen Kapillarblut und Muskelgewebe. (Bassingtwaighte 7) (Hutten 54)

Nach Bassingtwaighte beträgt die Zeit für die Aufsättigung des Gewebes um eine Kapillare herum etwa 0,16 sec, nach Kety etwa 1 sec. (Aufsättigung bedeutet hier: Konzentrationsgradient von weniger als 5%). Dies ist eine beträchtlich lange Zeit verglichen mit der Passagezeit des Indikators durch die Kapillarstrecke. Fällt jedoch zwischen zwei Kapillaren eine Kapillare aus, so beträgt die Aufsättigungszeit des Gewebes schon 2,0 sec.

Es ist also vorstellbar, daß die Eröffnung oder Schließung von Kapillaren im Herzgewebe einen Konzentrationsgradienten im Herz schafft. (Bassingtwaighte 7, Hutten 54)

Bassingtwaighte selbst konnte die Existenz eines Konzentrationsgradienten-

ten in seinen Versuchen nicht nachweisen. Seine Messungen sind jedoch unter so unphysiologischen Verhältnissen (Perfusion der Koronarien mit einer Elektropumpe) zustande gekommen, daß man an ihrer Aussagekraft zweifeln kann. (Näheres zu diesem Thema: Diffusionseigenschaften des Xe Seite 46).

2. Mit dem Problem der freien Diffusibilität eng verknüpft ist die Forderung, daß die Indikatorgaskonzentration bei Beginn des Auswaschvorgangs in allen Gebieten des Herzens gleich groß sein muß. (Klocke 70). Nur wenn der Partialdruck des Indikatorgases in gut und schlecht durchbluteten Muskelpartien gleich groß ist, kann mangelndurchblutetes Muskelgewebe an seiner Indikatorretention erkannt werden.

Klocke (70) hat gezeigt, daß eine gleichmäßige Indikatorkonzentration im Herzen nur dann erreicht wird, wenn das Testgas lange genug dem Myokard zugeführt wird. Diffundiert der Indikator nur kurze Zeit in das Herz ein, so sammelt er sich vorwiegend in gutdurchbluteten Geweben an. Da die zwischen Blut und Gewebe ausgetauschten Gasmengen konzentrations- und flußabhängig sind, brauchen schlecht durchblutete Myokardregionen eine erheblich längere Zeit als gut durchblutete Herzanteile, um die Gasspannung des Kapillarblutes zu erreichen.

Klocke (69) hat ein gutes Beispiel dafür angegeben:

Nach ausreichender Sättigungszeit (Konzentrationsgradient des Indikators innerhalb des Myocards ist kleiner als 5%) stellen sich in einem Herz mit "low flow" und "high flow" Gebiet überall gleiche Gaspartialdrücke ein. Das Mengenverhältnis des im "high flow" und "low flow" Gebiet gespeicherten Gases beträgt 80% zu 20%.

Bei einer Sättigungszeit von nur 10min ändern sich die Verhältnisse im Myocard gründlich. Die Gaskonzentration im "low flow" Gebiet fällt auf 39% der Konzentration im "high flow" Gebiet ab. (Bei ausreichender Sättigung 100%). Im "high flow" Gebiet befinden sich jetzt 91,1% und im "low flow" Gebiet 8,9% der im Herz vorhandenen Indikatormenge. Mit weiterer Verkürzung der Aufsättigungszeit nimmt der Gasanteil des "low flow" Gebietes progressiv

ab. (Nach Tierexperimenten) (Siehe auch Diffusionseigenschaften des Xe Seite 46)

Die bei der Auswaschmethode benützte Bolusinjektion des Testgases entspricht einer Aufsättigungszeit des Testgases von weniger als 30 Sekunden gemessen an der von Klocke angewendeten Fremdgas-Atmungs-aufsättigung. Sie kann wegen der Verwendung teurer und schädlicher radioaktiver Isotope nicht verlängert werden. Diese kurze Einschwemmzeit des Indikator-gases muß daher die Meßergebnisse erheblich verfälschen.

Gut durchblutete Herzgebiete werden sicherlich bei der MBF-Messung erheblich überrepräsentiert, während die schlecht durchbluteten Teile des Myokards die Messung fast überhaupt nicht beeinflussen. Dies stimmt mit Berichten in der Literatur überein, nach denen die Auswaschmethoden kaum zwischen arteriosklerotisch veränderten, mangelndurchbluteten und gesunden Herzen unterscheiden können. (Klocke 68, 69, 70, 71, Baltaxe 4, Holmberg 53, Ross 124)

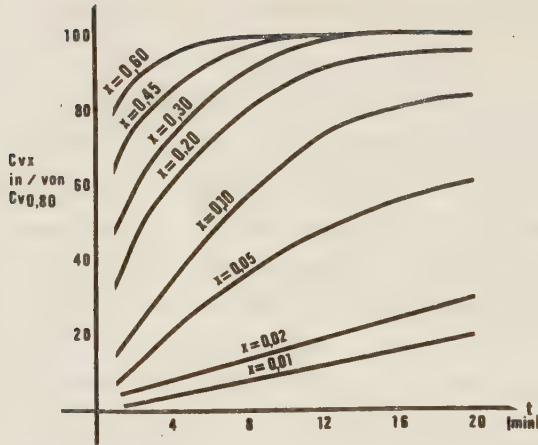


Abb. 8: Relative venöse Indikatorgaskonzentrationen in myocardialen Kompartimenten nach einem plötzlichen arteriellen Konzentrationsanstieg des Indikatorgases.

X = Durchblutung pro Volumeneinheit
ml/min/gr

C_{vx} = Gaskonzentration in einem Kompartiment mit der Durchblutung x ausgedrückt in % der entsprechenden Gaskonzentration in einem Kompartiment mit der Durchblutung $X = 80$ ml/min/gr (nach Klocke 70)

3. Bei der Verwendung der Isotopenauswaschmethode muß ein für das Indikatorgas geeigneter Verteilungskoeffizient $\bar{N}_0$ gewählt werden, und dieser Verteilungskoeffizient soll für das gesamte Myocard Gültigkeit haben.

Das in das Herz eingeschwemmte Indikatorgas verteilt sich unter dem gleichen Partialdruck in Herzgewebe und Koronarblut. Die in Herzgewebe und /Koronarblut vorhandenen Indikatorkonzentrationen sind jedoch unterschiedlich und nur von der Löslichkeit des Indikatorgases in diesen beiden Medien abhängig.

Durch die Gleichung $C_o = C_v \cdot \bar{N}_0$ wird daher eine Beziehung zwi-

schen der Indikatorkonzentration und -löslichkeit in Herzmuskelgewebe und Koronarblut hergestellt. Der Verteilungskoeffizient N_0 zieht den Einfluß der unterschiedlichen Löslichkeit des Indikatorgases in Herzmuskelgewebe und Koronarblut in Rechnung. Seine Größe ist nur abhängig von der Löslichkeit des Indikatorgases in den genannten Medien.

Steigt bei gleichbleibendem MBF die Löslichkeit des Indikatorgases im Blut, so wird pro Zeiteinheit viel Indikator im Blut gelöst und aus dem Herzen ausgewaschen.

Löst sich bei demselben MBF das Indikatorgas leichter im Herzgewebe, so retiniert das Herz das Gas und der Blutstrom schwemmt pro Zeiteinheit nur wenig Gaspartikel aus dem Herzen aus.

Die Größe des MBF-Meßwertes wird also bei gleichbleibendem MBF durch die unterschiedliche Löslichkeit des Indikators im Koronarblut und Gewebe verändert. Je nach der Löslichkeit des Gases im Koronarblut und Herzgewebe verläuft der Auswaschvorgang schnell oder langsam, ist der Exponent K groß oder klein, ist der gemessene MBF-Wert hoch oder niedrig.

Zwei Faktoren beeinflussen bei MBF-Messungen mit der Auswaschmethode die Löslichkeit des Indikatorgases in Blut und Muskelgewebe und machen Annahme eines zutreffenden Verteilungskoeffizienten N_0 erforderlich:

1. Die starke Affinität der Edelgase zu Hämoglobin und Erythrozyten.
2. Die leichte Löslichkeit der Edelgase in fetthaltigen Medien.

1 und 2 nehmen mit steigenden Atomgewicht des Edelgases zu jedoch 1 stärker als 2.

Zu 1.: Normalerweise wird bei einem HKT von 45% mit einem N_0 von 0,715 gerechnet. (Andersen, Ladefoged 2) Weicht der HKT jedoch stärker von der Norm ab, so sollte ein neuer Wert für N_0 errechnet werden. Dazu haben Andersen und Ladefoged 1965 eine Formel angegeben. Bei einer Ver-

größerung oder Verkleinerung des HKT von 5% schwankt nach dieser Formel N_0 um 0,025. Bei einer Zunahme des HKT um 5% und gleichbleibendem wächst dann der errechnete MBF-Wert um etwa 4%:

$$MBF = \frac{K \cdot N_0 \cdot 100}{S}$$

$$N_{0HKT_x} = N_{0HKT_{50}} \cdot \frac{0,0112 \cdot HKT_x + 1,02}{1,58}$$

zu 2.: Sehr viel schwieriger ist der Einfluß der in Blut und Gewebe vorhandenen Fette auf den Verteilungskoeffizienten abzuschätzen.

Noch unerforscht sind die Auswirkungen schwankender Blutlipidspiegel auf N_0 . Auch bei extremen Lipidwerten im Serum, dürfte die Abweichung von N_0 jedoch unter 1% liegen. (Conn 26)

Schwieriger liegen die Verhältnisse bei der Fettausstattung des Herzens selbst. Hier wird zwischen epicardialen Fettanhäufungen und Verfettungen des Herzmuskelgewebes unterschieden.

Das epicardiale Fettgewebe steht nicht im Diffusionsgleichgewicht mit dem Muskelgewebe. Es wird mit 1-2 ml/100g in der Minute nur wenig durchblutet und dürfte deshalb kaum die Messung des Koronarflows beeinträchtigen. (Klocke 71, Lindberg 91)

Ganz unübersichtlich ist der Einfluß des intrazellulär von den Muskelzellen in Membranen, Mitochondrien und Vakuolen gespeicherten Fettes auf den Verteilungskoeffizienten N_0 .

In der Kety Formel wird für den Verteilungskoeffizienten N_0 ein bestimmter Wert (bei unseren Messungen 0,71) angenommen. Er soll den Löslichkeitsverhältnissen und molekularen Strukturen in allen Teilen des Herzens gerecht werden.

Diese Modellvorstellung kann nur dann zutreffen, wenn die Xe-Lösungsbereitschaft (oder der Lipidgehalt) aller Herzteile bei allen untersuchten Patienten einigermaßen gleich ist und wenn der Gehalt an Fett von Herz-

anteil zu Herzanteil nicht schwankt.

Das sind aber recht gewagte Annahmen.

Nach Lindberg (91) muß bei einer intrazellulären Fettzunahme von nur 1% $N_{0,14}$ höher angesetzt werden. (Normal 0,71) Wird dies unterlassen, so gibt die MBF-Formel nach Kety für diesen Gewebebezirk einen zu 20% niedrigen MBF-Wert an.

Schon geringe Schwankungen des Fettgehaltes im Myocard lassen daher die Annahme eines für das ganze Herz gültigen Verteilungskoeffizienten illusorisch erscheinen. Einen allgemein gültigen Verteilungskoeffizienten setzt aber die MBF-Formel von Kety zwingend voraus:

$$MBF = \frac{K \cdot N_0 \cdot 100}{g}$$

4. Das Indikatorgas darf nicht rezirkulieren.

Wegen seiner geringen Löslichkeit wird das von uns verwendete Edelgas Xe-133 zu 98-99% in der Lunge beim ersten Durchgang abgeatmet. Bei Lungenemphysematikern und tachykarden Patienten liegen die Verhältnisse etwas ungünstiger, weil dort der Quotient Größe der Lungenventilation/Größe der Koronardurchblutung etwas verschoben ist. Der Meßfehler dürfte jedoch nie mehr als etwa 5% betragen. (Holmberg 52)

5. Während der Meßzeit ändert sich der MBF nicht.

Wie man weiß, ist die Annahme eines konstanten Blutflusses durch die Koronargefäße während der ganzen Meßzeit nur summarisch richtig. Tatsächlich ändert sich die Größe des Koronarflows rhythmisch mit jeder Herzkontraktion. Insgesamt gesehen bleibt jedoch der MBF während der mehrminütigen Meßzeit konstant.

Noch ganz unerforscht ist die Frage, ob die Injektion des Indikators eine Veränderung des koronaren Blutflusses bewirkt.

6. Der radioaktive Indikator verläßt das Herz nur auf dem venösen Wege.

7. Das Gas muß chemisch inert sein und darf nur durch physikalische Vorgänge auf seinem Weg durch den Körper beeinflusst werden.

3-3-2 Die technische Durchführung der Herzdurchblutungsmessung

3-3-2-1 Das Gerät zur Registrierung der Isotopenaktivität

Der kontinuierlichen Registrierung der gamma-Aktivität des Testgases Xe 133 im Herz diente ein Dualmeßstand der Firma Picker Corporation, Cleveland/Ohio.

Das Gerät war aus folgenden Baugruppen zusammengesetzt:

a) Zwei unabhängig voneinander messenden Szintillationszählern Typ 2801 F, die mit je einem thalliumaktivierten Natriumjodidkristall (1,5" $\varnothing$ x 1.0) ausgerüstet waren.

b) Zur Trennung der allgemeinen Gewebeaktivität von der Herzaktivität wurden die beiden Natriumjodidkristalle von je einem 20° Flat Field Kollimator abgeschirmt. Diese Vorrichtung erlaubt die Messung der Herzradioaktivität in einem genau definierten Gewebekegel (siehe Abb. S. 45).

Mit zunehmender Entfernung der Szintillationszähler von der Strahlungsquelle nimmt die Aktivitätsausbeute ab. (Siehe isoresponse-Kurven Abb. S. 45; ermittelt mit J 191 in Luft, einer Xe 133 vergleichbaren gamma-Strahlungsquelle). Es wurde in dieser Arbeit nicht überprüft, ob die relativ geringe Quantenenergie der Xe 133-Isotope von 0,081 Mev von dem Körpergewebe oder Ventrikelblut in größerem Maße absorbiert wird.

Auch in der Literatur fanden sich dazu keine relevanten Angaben. Alle mit der Xe 133 Auswaschmethode arbeitenden Autoren nahmen jedoch an, daß die Absorption der gamma-Strahlung durch das Körpergewebe die Messung des MBF nicht wesentlich beeinflusst oder verfälscht. Bei einer größeren Aktivitätsabsorption ist eine Bevorzugung des zählernahen Herzgewebes bei der

Messung zumindestens denkbar.

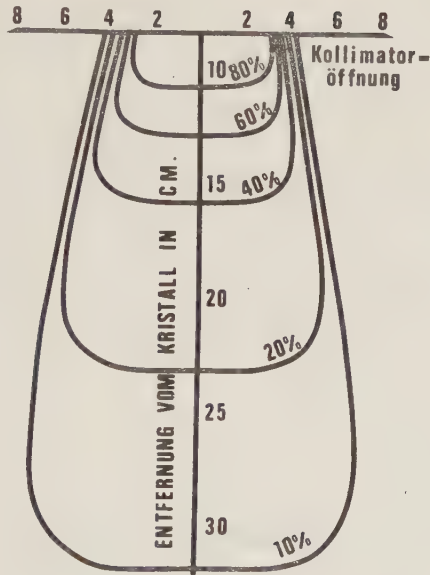


Abb. 9: "Iso-Response" Kurven des verwendeten Szintillationszählers

c) Ein Direktschreibgerät, das die von den Szintillationszählern gemessene Aktivität linear aufzeichnet.

d) Ein Magnetbandspeicher, der während der Messung die graphisch aufgezeichneten Meßdaten auch magnetisch registriert. Der Inhalt des MagnetSpeichers kann nach der Messung auf das Direktschreibgerät überspielt werden.

An dem Picker Meßgerät konnten individuell eingestellt werden:

- Range = Meßbereich
- Time Constant = Integration der Einzelwerte über die Zeit, "gleitender" Mittelwert
- Die spezifische Aktivität der Isotope, um eine optimale Aktivitäts-

ausbeute zu erzielen und störende Raumaktivitäten auszu-
schalten.

3-3-2-2 Das Indikatorgas Xe 133

Als Indikatorgas benützten wir das radioaktive Edelgasisotop Xe 133. Das Gas war in physiologischer Kochsalzlösung physikalisch gelöst und wurde von dem Radiochemical Center Amersham, Großbritannien wöchentlich in Portionen von 12 ml und einer Anfangsaktivität von 10-12 mCi geliefert.

Folgende physikalischen Daten charakterisieren Xe 133:

1. Halbwertszeit 5,27 Tage
2. beta Energie 0,34 Mev
3. gamma Energie 0,081 Mev
4. Internal conversion 65%
5. Produktionsvorgang: U(n.f.) 133 Xe

(Spaltung von Uran durch Neutronenbeschuß)

6. Halbwertsdicke für Gammastrahlung 0,25 cm Blei
7. Maximal tolerable Konzentration in Luft 10^{-5} mCi/cm³
8. Die Zusammensetzung des Radioisotopes war

98% 133 Xe

2% 133mXe

Spuren an 131m Xe und Kr 85

9. Das Gas enthielt Spuren an atmosphärischer Luft, war jedoch zu mehr als 90% rein.
10. Löslichkeit von Xe 133 in Blut: 0,09 ml/mlBlut
11. Relativer Diffusionskoeffizient:

Nach der Formel $D = \frac{K}{\sqrt{M}}$ ist der relative Diffusionskoeffizient D vom Molekulargewicht abhängig. Da Xe von allen Edelgasen das schwerste ist, hat es auch den niedrigsten relativen Diffusionskoeffizienten.

Xe diffundiert schlechter als alle Edelgase, schlechter als Sauerstoff, N₂O und N₂. Relativ günstige Diffusionseigenschaften haben die Gase Ne, N₂, Ar,

N_2O , die alle einen ähnlich großen Diffusionsquotienten wie das O_2 haben.

Trotz der schlechten Diffusionseigenschaften konnte sich bei der Auswaschtechnik das Xe 133 durchsetzen, weil es das einzige billige gamma-strahlende Edelgasisotop ist. Alle anderen Edelgasisotope sind entweder zu teuer, zu langlebig oder überwiegend beta-Strahler und werden als solche schon von einer Gewebeschicht von 1mm absorbiert.

Die sehr kurze Halbwertszeit von Xe 133 ist für den Patienten ein Vorteil. Sie verringert die Strahlenbelastung für Patienten und Laborpersonal erheblich.

Bei den Experimenten ist diese kurze Halbwertszeit etwas hinderlich, weil das Indikatorgas schon innerhalb von 5 Tagen die Hälfte seiner Aktivität verliert und die vorhandene Aktivität jeden Morgen vor der Messung neu errechnet werden muß.

Lassen (80) wies nach, daß die Strahlenbelastung bei der Verwendung von Xe 133 außerordentlich gering ist. Der stärksten Strahlendosis unterliegen die Lungen (weil dort das Gas eliminiert wird) und das Fettgewebe (Anreicherung in fetthaltigen Medien).

Nach einer intraarteriellen Injektion von 5 mCi wurde von Lassen für die verschiedenen Gewebe folgende Strahlenbelastung errechnet:

Trachealschleimhaut	96,5 mrad
Lunge	17,5 mrad
Fettgewebe	8,8 mrad
Gonaden	1,1 mrad

Die Gonadenbelastung bei dieser hoch angesetzten Indikatorgasdosis entspricht nach Lassen und Reizenstein (80) der natürlichen Strahlenbelastung während eines 3-tägigen Badeurlaubes. Die von uns injizierten Indikatorportionen von 0,2 - 0,4 mCi verkleinern diese an sich schon geringe Belastung noch einmal erheblich.

3-3-2-3 Die Vorbereitung des Patienten zur Herzdurchblutungsmessung

Auf der rechten Thoraxhälfte des Patienten ist der 3.ICR mit Fettstift aufgezeichnet worden. Mit Hilfe der Durchleuchtungsanlage wird die Lage der Herzspitze auf der Brustwand markiert.

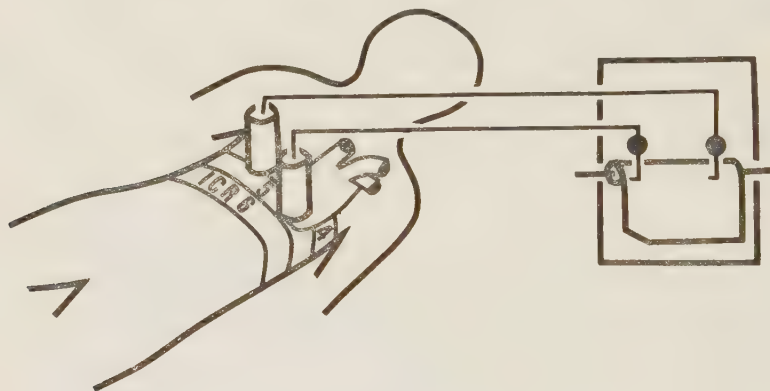


Abb. 10: Anordnung der beiden Meßköpfe während
der Untersuchung

Die zwei Meßköpfe des Picker-Szintillationszählers wurden in Position gebracht. Meßkopf 1 erfaßt in sagittaler Richtung die Radioaktivität über dem Herz und in der darüber liegenden Lunge. Meßkopf 2 registriert gleichfalls sagittal ausgerichtet die Aktivität in der Lunge allein in Höhe des 4.ICR der rechten Thoraxhälfte.

3-3-2-4 Die Durchführung der Herzdurchblutungsmessung

Wie beim routinemäßigen Angiogramm liegt der Judkins-Katheter im Ostium der rechten oder linken Koronararterie. Die Blutdruckwerte des Patienten sind während des ganzen Meßvorganges auf einem Monitor sichtbar. Sollte der Katheter das Koronarostium okkludieren und der Blutdruck sinken, kann die Lage der Katheterspitze leicht korrigiert werden, bzw. der Katheter in die Aorta zurückgezogen werden.

Durch den Katheter wird plötzlich (bolusförmig, spike-artig) das Indikatorgas in die Koronararterie eingespritzt. (0,2 mCi in die linke und 0,4 mCi in die rechte Koronararterie) Der Untersucher spült sofort nach der Injektion des Indikators physiologische Kochsalzlösung nach, um noch im Katheter verbliebene Isotopenreste in das Herz einzuwaschen.

Der Szintillationszähler registriert bereits vor der Isotopeninjektion die jeweilige Herz- und Lungenaktivität. Er verfolgt den Auswaschvorgang des Testgases aus dem Myocard über 4 Minuten. Die Isotopenaktivität im Herz war nach 4 Minuten bei allen untersuchten Patienten auf unter 5% der Anfangsaktivität abgefallen.

Da die linke Koronararterie leichter zu katheterisieren ist, messen wir meistens erst die Durchblutung des hauptsächlich von RKA versorgten Herzens. Unmittelbar danach erfolgt die Katheterisierung der rechten Koronararterie und die Messung des MBF der von RKA versorgten Herzteile.

Bestehen fundierte Zweifel an der korrekten Lage der Katheterspitze im Koronarostium, so wird die Messung sofort wiederholt. Vor jeder Indikatorgabe kontrolliert der untersuchende Arzt die Position des Katheters im Koronarostium mit Hilfe des Bildwandlers und vorsichtiger Kontrastmittelinjektion.

3-3-3 Die Ausrechnung der Durchblutungswerte

Die vom Szintillationszähler ausgeworfenen Aktivitätskurven der im Herz gespeicherten Isotopenmengen werden von Hand auf semilogarithmisches Millimeterpapier übertragen (siehe Bild Nr. 11).

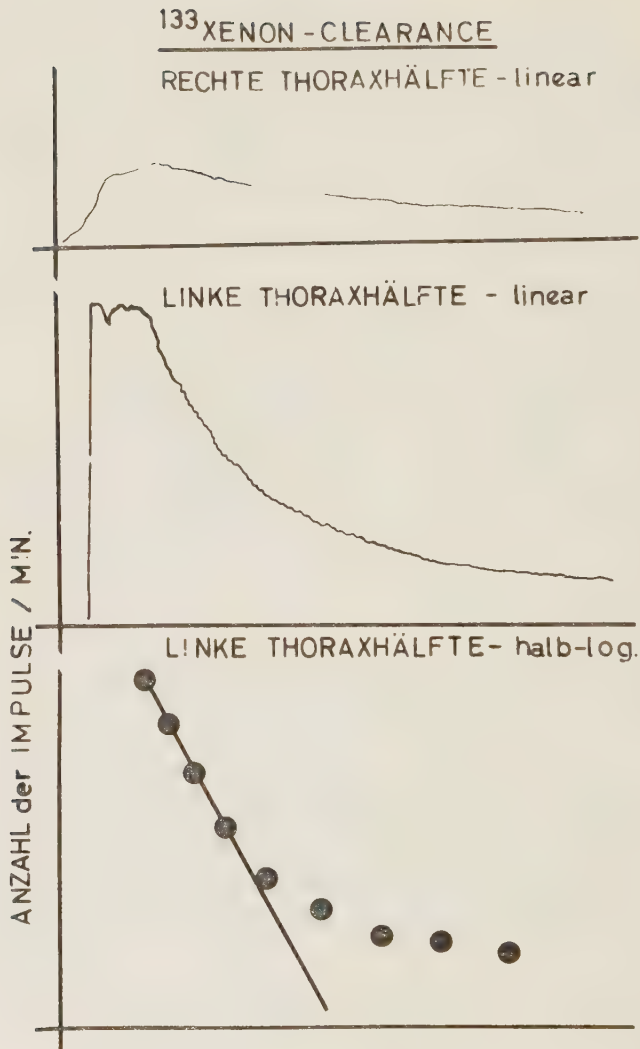


Abb. 11: Meßkurve rechte Thoraxhälfte linear
Meßkurve linke Thoraxhälfte linear
Meßkurve linke Thoraxhälfte halblogarithmisch
(Punkte = tatsächliche Meßkurve)

Aus der halblogarithmischen Meßkurve wurde durch Messung die Halbwertszeit des Auswaschvorganges und über die Formeln

$$K = \frac{0,693}{t_{\text{HALBWERT}}} \quad \text{MBF} = \frac{K \cdot V_o \cdot 100}{S}$$

der MBF ermittelt.

Da die semilogarithmischen Auswaschkurven nicht monoexponential in einer abfallenden Gerade verliefen (siehe Abb. 11), sondern eine nach oben konkave Krümmung aufwiesen, wurde durch den steileren linearen Anfangsteil der halblogarithmischen Meßkurve eine Gerade gelegt und mit ihrer Hilfe die tatsächlich zur MBF-Rechnung verwendete Halbwertszeit ermittelt. Dafür waren folgende Gründe maßgeblich:

Das Abweichen der halblogarithmischen Auswaschkurve von dem Funktionsbild einer Geraden, wird durch die Annahme von sogenannten schnellen und langsamen Kompartimenten erklärt. (Siehe Abb. 11)

Ein Kompartiment ist der theoretische Raum im Herz, der an allen Stellen der gleichen Auswaschdynamik folgt. Die Auswaschkurve in einem Kompartiment ist immer monoexponential. Das halblogarithmische Funktionsbild dieser Auswaschkurve ist eine Gerade.

Weicht die halblogarithmische Auswaschkurve, wie in unserem Falle, von dem Funktionsbild einer Gerade ab, so müssen Kompartimente mit verschiedener Auswaschdynamik vorliegen. Die steileren Teile der halblogarithmischen Auswaschkurve spiegeln die Verhältnisse in den Herzanteilen wieder, aus denen der Indikator relativ schnell durch den Blutstrom entfernt wird. (Exponent K ist groß)

Der flacher verlaufende Ast der semilogarithmischen Auswaschkurve zeigt, daß gewisse Teile des Myocards den Indikator überdurchschnittlich lang retinieren. (K ist klein)

Die unterschiedliche Verweildauer des Indikator-gases in den verschiedenen Anteilen des Herzgewebes kann durch mehrere Mechanismen erklärt werden:

1. Besteht in allen Teilen des Herzmuskelgewebes tatsächlich eine uni-

forme Indikatorkonzentration, so können die verschiedenen Auswaschkurven in schnellen und langsamen Kompartimenten einfach durch die bessere Durchblutung in schnellen und die schlechtere Durchblutung in langsamen Kompartimenten erklärt werden. Die zwischen Blut und Gewebe ausgetauschte Indikatormenge ist ja laut Voraussetzung nur von der Größe des MBF im entsprechenden Kapillargebiet abhängig. (Siehe S. 36)

Liegen jedoch nur kurze Aufsättigungszeiten vor, bei der von uns verwendeten Bolusinjektion des Indikators entspricht die Aufsättigungszeit der einer Fremdgasatmung von nur 30 sec., dann ist die in das Gewebe des langsamen Kompartimentes eingewaschene Indikatormenge so gering, daß aus dem schlechtdurchbluteten Gebiet (dem hypothetischen langsamen Kompartiment) überhaupt keine nennenswerten Indikatormengen ausgewaschen werden. (Siehe S. 38)

Eine Beeinflussung der Auswaschkurve des Testgases durch ein unterdurchblutetes langsames Kompartiment ergibt sich daher wohl nicht.

2. Der Verteilungskoeffizient N_0 ist nicht wie es die Kety-Theorie annimmt im ganzen Herzen uniform, sondern variiert entsprechend dem Fettgehalt der einzelnen Herzanteile.

Schwankt der Fettgehalt in den einzelnen Geweberegionen des Myocards auch nur um wenige Prozent, so retinieren fettreichere Herzregionen das Indikatorgas erheblich länger als fettarme Gewebebezirke des Myocards. Die fettreichen Herzanteile entsprechen den sogenannten langsamen Kompartimenten, die fettarmen Herzregionen den schnellen Herzkompartimenten. Je nach Fettgehalt muß der Verteilungskoeffizient N_0 in den fettarmen und fettreichen Kompartimenten verschieden angesetzt werden. Er müßte (Lindberg 91) bei einer intrazellulären Fettzunahme von nur 1% um 0,14 höher angesetzt werden (normal 0,71).

Wird dies unterlassen und für das ganze Herz ein uniformer Verteilungskoeffizient angenommen, so errechnet die MBF-Formel nach Kety (s.S. 42) für diesen etwa z.B. nur 1% höher verfetteten Gewebebezirk einen um 20% zu niedrigen MBF-Wert.

$$MBF = \frac{K \cdot N_0 \cdot 100}{8}$$

Gerade beim Vorhandensein arteriosklerotischer Verschlußkrankheiten muß mit einer degenerativen intrazellulären Verfettung des Herzmuskelgewebes gerechnet werden. (F. Büchner 146) Mangel durchblutete Herzanteile verfetten im Vergleich zu gut vaskularisierten Herzmuskelbezirken und durchbrechen damit das für die Kety-Theorie wichtige Prinzip der einheitlichen Fettverteilung im Myocard.

Da nach Punkt 1 unterschiedliche Durchblutungsverhältnisse in verschiedenen Herzanteilen nicht die Ursache des Abweichens der halblogarithmischen Auswaschkurve von der monoexponentialen Form zu sein scheinen und es unmöglich ist, bei unterschiedlicher Fettausstattung in den einzelnen Herzmuskelregionen für jede Region einen entsprechenden Verteilungskoeffizienten R_0 zu ermitteln, wurde von uns nur der lineare, steil abfallende Anfangsteil der semilogarithmischen Auswaschkurve zur Ermittlung der Halbwertszeit t_H herangezogen. Der steiler abfallende Anfangsteil der semilogarithmischen Auswaschkurve gibt ja die Auswaschverhältnisse in den fettarmen, schnellen Kompartimenten wieder. Für sie ist ein tierexperimentell ermittelter verlässlicher Verteilungskoeffizient bekannt. (Andersen 2, 3, Conn 30)

Es ist klar, daß durch die Beschränkung auf die Auswertung nur des Anfangsteils der halblogarithmischen Kurve Gebiete unterschiedlicher molekularer Zusammensetzung und unterschiedlicher Durchblutung ungleichwertig repräsentiert werden. Dies gehört jedoch zu den inherenten Mängeln der von uns angewendeten mathematischen Beschreibung des Auswaschvorgangs (nach S.S. Kety s.S. 32).

Die über der rechten Thoraxhälfte registrierte Lungenaktivität wurde zur Berechnung des MBF nicht herangezogen. Dies geschah aus zwei Gründen:

1. Die Halbwertszeit wurde bei uns durch die Auswertung der Steigung einer Geraden bestimmt, die dem Verlauf der Isotopenauswaschkurve im Myocard während der ersten 45 Meßsekunden entspricht. In dieser Zeit fiel die Lungenaktivität bei den meisten untersuchten Patienten (siehe Bild S. 50) kaum ab. Eine Beeinflussung der Steigung der Gerade $\ln q(t)$ durch die ab-

fallende Lungen- und Thoraxaktivität während dieser Zeit konnte deshalb in den meisten Fällen wohl vernachlässigt werden.

2. Eine Einbeziehung der Lungen- und Thoraxaktivität in die MBF-Messung setzt eine vorherige Isotopeninjektion in das rechte Atrium bei jedem Patienten voraus.

Nur so kann geklärt werden, ob der Isotopeneinwasch- und Eliminationsvorgang aus dem rechten Lungenflügel mit dem des linken Lungenflügels vergleichbar ist und sinnvoll zur Errechnung des MBF herangezogen werden kann.

3-3-4 Die Meßergebnisse der Herzdurchblutungsmessungen
zusammen mit den angiographischen Befunden
Daten:

In der folgenden Tabelle sind die Herzdurchblutungswerte der von uns untersuchten 34 Patienten zusammen mit den bei der Angiographie gefundenen Befunden aufgetragen:

Gesunde Probanden

Nr.	Typ	Stenosen-RKA %	Flow RKA	Stenosen-LKA AD %	Stenosen-LKA cx %	Flow LKA	Retro Füll.	Koll.	Kontraktilität
1	R	-----	58	-----	-----	65	--	---	-----
2	R	-----	45	Kein Angio		50	--	---	-----
3	R	-----	36	-----	-----	64	--	---	O.B.
4	R	-----	68	-----	-----	110	--	---	O.B.
6	R	-----	47	-----	-----	67	--	---	-----
13	R	Anfang 25-50%	37	-----	-----	70	--	---	O.B.
15	R	Mitte RKA dif- fus verändert	40	-----	-----	54	--	---	Hinterwand hängt etwas
16	R	Gering verän- dert	59	-----	gering diffus verändert	70	--	---	Hinterwand und Spitze hängen etwas
53	R	Gering diffus verändert	47	-----	leicht diffus verändert	86	--	AD→CX ?	-----
5	R++	-----	70	-----	-----	73	--	---	-----
8	R++	-----	112	-----	-----	119	--	---	Spitze hängt um- geschrieben
9	R++	-----	48	-----	-----	68	--	---	-----
10	R++	-----	110	-----	-----	112	--	---	-----
11	R++	-----	34	-----	-----	84	--	---	-----
12	R++	-----	58	-----	-----	71	--	---	O.B.
7	L	-----	51	-----	-----	60	--	---	O.B.
14	L	-----	41	-----	-----	68	--	---	-----

Koronar sklerotisch erkrankte Probanden:

Nr.	Typ	Stenosen-RKA %	Flow RKA	Stenosen-LKA AD	% %	Stenosen-LKA cx	Flow LKA	Retro Füll.	Koll.	Kontraktilität
23	R	100% nach SN- und Conusast	20	-----	-----	-----	48	RKA CX RKA	-----	-----
29	R	Beginn 100%	30	-----	-----	-----	73	RKA CX RKA AD RKA	-----	Spitze hängt
58	R	Beginn 100%	50	-----	-----	-----	61	RKA CX RKA AD RKA	-----	-----
25	R	Beginn 100%	26	leicht diffus verändert	Beginn Mitte 50-75%	-----	54	RKA CX RKA AD RKA	-----	O. B.
26	R	Beginn 100%	28	leicht diffus verändert	95% vor r. marg.	-----	53	RKA AD RKA	-----	Hinterwand hängt
27	R	Beginn 100%	30	Anfang AD 30%	Beginn 100%	-----	54	RKA AD RKA	-----	-----
28	L	Beginn 100%	20	Anfang AD 50%	feinfleckig verändert	-----	56	RKA AD RKA CX RKA	-----	Spitze, Hinterwand hängen
24	R	nach r.ventr. 100%	21	Anfang AD 75%	nach r. marg. 75% später 100%	-----	40	RKA CX RKA	-----	Vorderwand, Spitze, Hinterwand hängen
57	R	Beginn 100%	33	100% Mitte	2 künftige r. marg. 75%	-----	46	RKA CX RKA	-----	Vorderwand, Hinter- wand hängen
30	R	Mitte 75%	63	30%	-----	-----	87	RKA AD RKA	-----	Spitze, Hinterwand hängen

Koronarsklerotisch erkrankte Probanden:

Nr.	Typ	Stenosen-RKA %	Stenosen-Wand- unregelmäßig- keiten	Flow RKA	Stenosen-LKA AD	% cx	Stenosen-LKA %	Flow LKA	Retro- Füll.	Koll.	Kontraktilität
55	L	leichte Wand- unregelmäßig- keiten	--	Beginn 50%	----	56	--	----	----	----	----
52	R	-----	66	Beginn 50-75%	-----	95	AD	RKA AD	O.B.		
61	R	-----	56	diffus verän. 50-75%	-----	76	--	----	Spitze hänge		
54	R	-----	65	Beginn 70%	Beginn 20%	46	--	----	Vorderwand hängt		
56	R++	-----	37	Beginn 85%	fragliche 75% Stenose	68	AD CX	RKA LKA	Spitze hängt		
21	R	Mitte 75%	40	Anfang 50%	-----	71	RKA CX	RKA	Hinterwand hängt		
51	L	Mitte 50%	73	Anfang 100%	Anfang 75%	76	--	----	Vorderwand, Apex hängen		

In den Tabellen S. 55, 56, 57 bedeuten:

Typ	= gibt die anatomisch dominante Koronararterie an. Typ R: RKA dominiert, Typ L: LKA dominiert Typ R++: RKA dominiert und sendet noch Äste in das Versorgungsgebiet der a. circumflexa aus.
Flow RKA	= der extrakorporal im Versorgungsgebiet der rechten oder linken Koronararterie gemessene Durchblutungs- wert in ml/100g/min
Flow LKA	
Stenosen LKA	= die Lage und geschätzte Größe von Stenosen im Be- reich der Hauptstämme von RKA und LKA - Größenangabe in % des nicht stenosierten Gefäß- anteiles.
Stenosen RKA	
Retro-Füll	= Angiographisch beobachtete retrograde Auffüllung eines stenosierten Gefäßes.
Koll.	= Angiographisch beobachtete Kollateralen
Kontraktilität	= Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels an Hand einer Kontrastmittelfüllung des L.V. ----- keine Linksventrikelfüllung ausgeführt O.B. Kontraktilität normal

- 3-4 Auswertung der Durchblutungsmeßwerte zusammen
 mit den angiographischen Befunden
- 3-4-1 Die statistische Auswertung
- 3-4-1-1 Die Einteilung der Durchblutungswerte in
 Stichproben

Die Herzdurchblutung der einzelnen Patienten wurden entsprechend den zugehörigen angiographischen Befunden in Stichproben eingeteilt, um statistisch relevante Aussagen über die schon auf der Seite 2 skizzierten Fragen gewinnen zu können:

1. Welche Aussagen liefern Herzdurchblutungsmessungen über das Versorgungsgebiet der linken und rechten Koronararterie.
2. Inwieweit veränderte eine koronare Herzerkrankung die myocardi-ale Durchblutung.
3. Veranlassen verschiedenartig gelagerte Stenosen bestimmter Koronararterien charakteristische meßbare Veränderungen der Herzdurchblutung.
4. Sind Messungen der Herzmuskeldurchblutung mit der Xe 133-Auswaschmethode bei der diagnostischen Abklärung einer koronaren Herzerkrankung sinnvoll.

Deshalb wurden Stichproben gebildet in denen enthalten waren:

- a) Die Durchblutungswerte nur der gesunden Patienten
- b) Die Durchblutungswerte aus dem Gebiet einer pathologisch veränderten Koronararterie (Stenose $> 50\%$)
- c) Die Durchblutungswerte aus dem Gebiet total verschlossener Koronararterien.
- d) Die Durchblutungswerte aus dem Gebiet einer Koronararterie, wenn die kontralaterale Koronararterie pathologisch verändert war.
- d) Die Durchblutungswerte aus dem Gebiet einer Koronararterie, wenn beide Koronararterien pathologisch verändert waren (Stenose $> 50\%$)

So wurden die folgenden genau definierten 13 Wertestichproben gebildet:

- =====
1. Gesamtheit aller LKA Flowwerte
 2. Die LKA-Flowwerte der koronargesunden Patienten
 3. LKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter LKA (Stenose $> 50\%$;
RKA gesund oder erkrankt)
 4. LKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter RKA (Stenose $> 50\%$;
LKA gesund oder krank)
 5. LKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter RKA (Stenose = 100% ;
LKA gesund oder krank)
 6. LKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter LKA und RKA
(Stenose $> 50\%$)
- =====

11. Gesamtheit aller RKA-Flowwerte
 12. Gesamtheit aller RKA-Flowwerte ohne die Werte der Patienten
mit 100% verschlossener RKA.
 13. Die RKA-Flowwerte der koronargesunden Patienten
 14. Die RKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter RKA
(Stenose $> 50\%$; LKA gesund oder krank)
 15. RKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter RKA
(Stenose = 100% ; LKA gesund oder krank)
 16. RKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter LKA
(Stenose $> 50\%$; RKA gesund oder krank)
 17. RKA-Flowwerte bei pathologisch veränderter RKA und LKA
(Stenose $> 50\%$)
- =====

Auf eine weitergehende Differenzierung der Meßwerte in Stichproben wurde verzichtet, weil sonst die Stichproben zu klein wären.

Wie schon bei der Besprechung der angiographischen Befunde angegeben, fanden bei der Einteilung der Meßdaten in Stichproben nur Stenosen der Koronararterien Beachtung, die in einem Hauptast (arteria ant. desc., arteria circumflexa) oder im Hauptstamm der Koronararterie selbst lokalisiert

waren. Stenosen in Nebenästen der Herzkranzgefäße, von denen keine wesentlichen hämodynamischen Beeinträchtigungen des Herzmuskels zu erwarten waren, blieben unberücksichtigt.

Da die manifeste koronare Herzerkrankung eine sehr weitgehende Engung der Koronararterien voraussetzt, wurden Patienten mit einer weniger als 50% stenosierten Herzkranzarterie bei der statistischen Auswertung als gesunde Individuen betrachtet.

3-4-1-2 Statistische Prüfung der Stichproben

Die in den Stichproben 1 - 17 geordneten Meßwerte wurden folgenden statistischen Prüfungen unterworfen:

1. Darstellung der MBF-Werte der Gruppen 1-17 der Größe nach geordnet in graphischen Häufigkeitsverteilungen.
2. Errechnung des Mittelwertes $\bar{m}$ und der Standardabweichung s für jede Untergruppe 1-17.
3. Vergleich der Mittelwerte $\bar{m}$ der Gruppen 1-17 mit Hilfe der von Student angegebenen t-Verteilung.
4. Vergleich der Standardabweichungen s der Gruppen 1-17 mit Hilfe der von Student angegebenen t-Verteilung.
5. Untersuchung des Funktionszusammenhangs zwischen den Mittelwerten $\bar{m}$ und den Standardabweichungen s der einzelnen Gruppen.
6. Untersuchung der RKA- und LKA-MBF-Werte der einzelnen Gruppen auf Regression und Korrelation.

3-4-1-2-1 Die Häufigkeitsverteilungen

Die Häufigkeitsverteilungen ordnen die Meßwerte der Größe nach und veranschaulichen graphisch, wie oft ein einzelner Wert auftritt. Sie verdeut-

lichen die qualitative Schichtung und die Streubreite der untersuchten Meßdaten.

Bei der zeichnerischen Darstellung der Häufigkeitsverteilungen wurden auf der Abszisse des Koordinatensystems die gemessenen MBF-Flowwerte aufsteigend in Intervallen (Klassen) von jeweils 20 oder 30ml/min/100g aufgetragen. Die Ordinate gibt wieder, wieviele Meßwerte in ein MBF-Intervall fallen, wie häufig z.B. ein Meßwert zwischen 40 und 60ml/min/100g gemessen wurde.

Die Numerierung der Häufigkeitsverteilungen entspricht genau den Gruppeneinteilungen von S. 59.

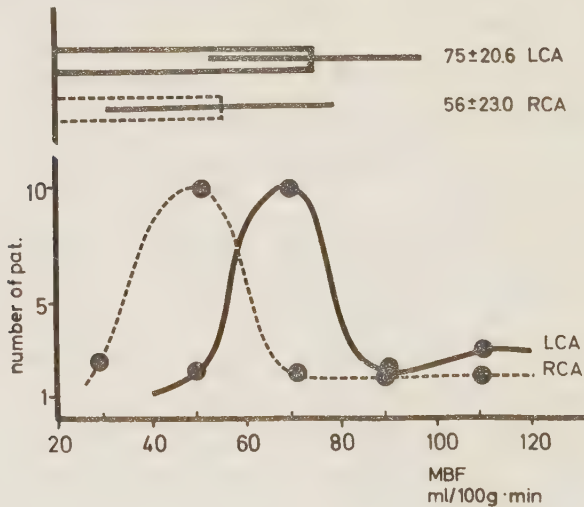


Abb. 12: Mittlere Durchblutungswerte (oben) und Häufigkeitsverteilung der Durchblutungswerte im Bereich der linken (LCA) oder rechten (RCA) Koronararterie. (Gesunde und kranke Probanden)

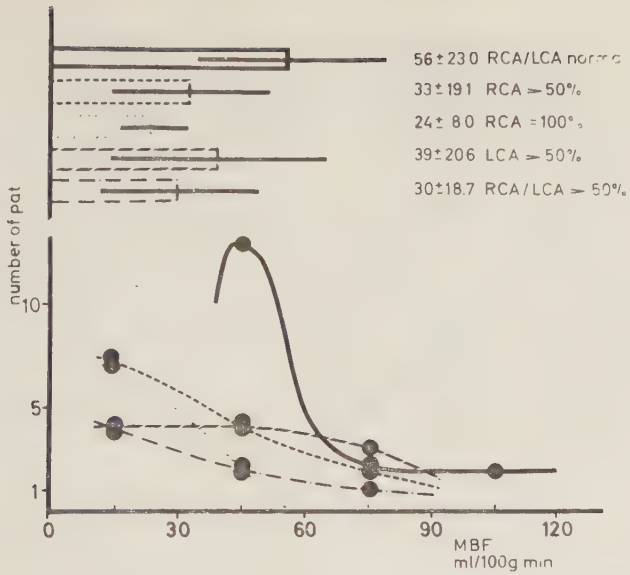


Abb. 13: Mittlere Durchblutungswerte (oben) und Häufigkeitsverteilung der Durchblutungswerte im Bereich der gesunden oder sklerotisch veränderten rechten Koronararterien.

An 1. Stelle: Gesunde RCA

An 2. Stelle: RCA mindestens zu 50% stenosierte

An 3. Stelle: RCA zu 100% stenosierte

An 4. Stelle: RCA-Werte bei LCA mindestens zu 50% stenosierte

An 5. Stelle: RCA-Werte bei LCA und RCA zu mindestens 50% stenosierte.

3-4-1-2-2 Mittelwerte und Standardabweichungen

Zur weiteren Auswertung der Meßdaten wurde eine
Mittelwertstatistik angelegt:

Stichprobe	Anzahl der Meßwerte n	Mittelwert m	Standardabweichung s
1. Gesamtheit der LKA Flowwerte	34	71	19
2. Die LKA-Flow- werte der gesunden Patienten	17	75	20,6
3. LKA-Flowwerte bei pathologischer LKA	13	61	15,4
4. LKA-Flowwerte bei pathologischer RKA Stenosen größer 50%	12	59	14
5. LKA-Flowwerte bei pathologischer RKA Stenose 100%	9	53	9,4
6. LKA-Flowwerte bei pathologischer LKA und RKA	8	56	11,6
11. Gesamtheit der RKA-Flowwerte	33	48	23,05
12. Gesamtheit der RKA-Flowwerte ohne die Werte von 100% stenosierten RKA	24	56	20
13. RKA-Flowwerte der gesunden Patienten	17	56	23
14. RKA-Flowwerte bei pathologischer RKA, Stenosen größer 50%	12	33	19,1
15. RKA-Flowwerte bei stenosierter RKA 100%	9	2	8

Fortsetzung d. Mittelwertstatistik

Stichprobe	Anzahl der Meßwerte n	Mittelwert m	Standardabweichung s
16. RKA-Flowwerte bei pathologischer LKA. Stenose größer 50%	12	39	20,6
17. RKA-Flowwerte bei pathologischer RKA und LKA Stenosen größer 50%	8	30	18,7

$$m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i; \quad s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}$$

3-4-1-2-3 Vergleich der Mittelwerte m der Stichproben 1-17

Unterscheidet sich der mittlere Flowwert einer unserer Gruppen von den mittleren Flowwerten der anderen Gruppen, so kann unter Verwendung besonderer statistischer Prüfverfahren festgestellt werden, ob diese Abweichung nur zufällig ist, oder auf andere Ursachen zurückgeführt werden muß.

Da bei kleinen Stichproben die Standardabweichung der Einzelwerte stark von der Standardabweichung der Mittelwerte abweicht, wurde zum Vergleich der Mittelwerte an Stelle der Gauss'schen Normalverteilung die t-Verteilung nach Student benutzt. Sie berücksichtigt den Umfang der Stichprobe, aus der der Mittelwert errechnet wurde.

Bei den folgenden Stichprobenpaarungen wurde ein Mittelwertvergleich durchgeführt. Die Mittelwerte der unterstrichenen Gruppenpaarungen waren dabei signifikant voneinander verschieden.

LKA - WERTEGRUPPEN:

1-2	2-1	3-1	4-1	<u>5-1</u>	6-1	
1-3	2-3	3-2	4-2	<u>5-2</u>	6-2	
1-4	2-4	3-4	4-3	5-3	6-3	I.W.: 1%
<u>1-5</u>	<u>2-5</u>	3-5	4-5	5-4	6-4	
1-6	2-6	3-6	4-6	5-6	6-5	

RKA - WERTEGRUPPEN:

11-12	12-11	13-11	14-11	<u>15-11</u>	16-11	17-11	
11-13	12-13	13-12	<u>14-12</u>	<u>15-12</u>	16-12	<u>17-12</u>	
11-14	<u>12-14</u>	<u>13-14</u>	<u>14-13</u>	<u>15-13</u>	16-13	<u>17-13</u>	I.W.: 1%
<u>11-15</u>	<u>12-15</u>	<u>13-15</u>	14-15	15-14	16-14	17-14	
11-16	12-16	13-16	14-16	15-16	16-15	17-15	
11-17	<u>12-17</u>	<u>13-17</u>	14-17	15-17	16-17	17-16	

2 : 13 bei I.W.: 5%

2 : 13 bei I.W.: 1%

3-4-1-2-4 Vergleich der Standardabweichungen der
Stichproben 1-17

Auch bei den Standardabweichungen der Stichproben 1-17 kann mit Hilfe der t-Verteilung von Student untersucht werden, ob etwaige Unterschiede zufällig oder kausal bedingt sind. Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug beim Vergleich der Standardabweichungen 5%.

Gruppe 1-6:

Die Standardabweichungen der Stichproben 5 und 6 sind signifikant kleiner als die der Gruppen 1 und 2.

Gruppe 11-17:

Die Standardabweichung der Stichprobe 15 liegt signifikant unter den Werten der Stichproben 11-17.

3-4-1-2-5 Untersuchung des funktionellen Zusammenhanges zwischen den Mittelwerten $\bar{m}$ und den Standardabweichungen s .

In den folgenden beiden Graphiken werden die Standardabweichungen s und die dazugehörigen Mittelwerte $\bar{m}$ in einem Koordinatensystem zueinander in Bezug gesetzt. Etwaige funktionelle Zusammenhänge zwischen diesen beiden Parametern sind nicht durch das mathematische Modell bedingt, sondern müssen durch biologisch-physikalische Vorgänge erklärt werden.

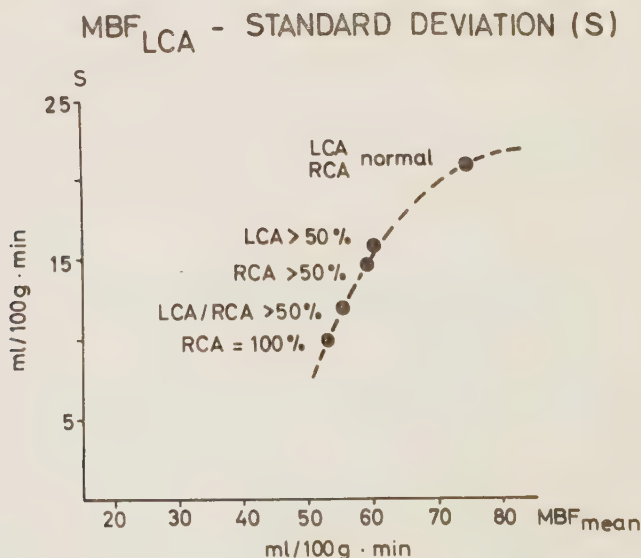


Abb. 15: Zusammenhang zwischen mittlerer Herzdurchblutung (MBF_{mean}) und Standardabweichung s im Bereich der linken Koronararterie. Jeder Wertepunkt jeweils für eine der pathologisch-anatomisch definierten Stichproben.

$MBF_{RCA} - \text{STANDARD DEVIATION (S)}$

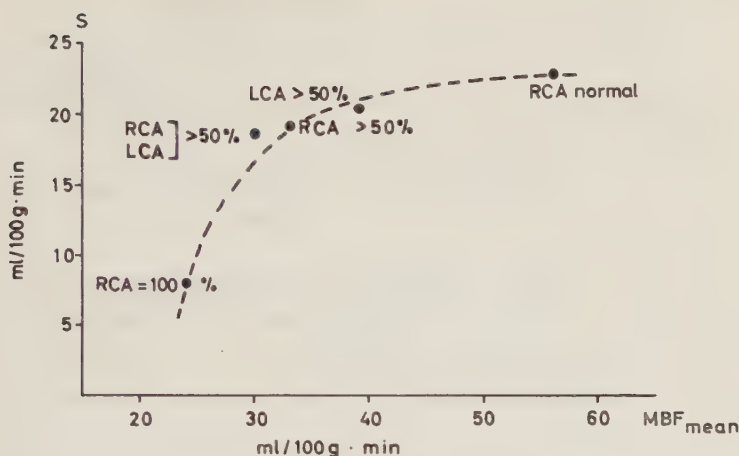


Abb. 16: Zusammenhang zwischen mittlerer Herzdurchblutung (MBF_{mean}) und Standardabweichung $\underline{s}$ im Bereich der rechten Koronararterie. Jeder Wertepunkt jeweils für eine der pathologisch-anatomisch definierten Stichproben.

3-4-1-2-6 Regression und Korrelation der Durchblutungswerte

Die Regressionsanalyse hat die Aufgabe, die Art des Zusammenhanges zwischen zwei Werten (hier RKA und LKA-Flowwert des gleichen Patienten) zu bestimmen, während die Korrelationsanalyse den Grad des Zusammenhanges aufdeckt.

So kann durch die Berechnung der entsprechenden Regressionskoeffizienten entschieden werden, welcher mittlere RKA-Flowwert einem bestimmten LKA-Flowwert zugeordnet ist oder umgekehrt, welcher mittlere LKA-Flowwert einem bestimmten RKA-Flowwert entspricht.

Für die Abhängigkeit der LKA-Werte (X) von den RKA-Werten (Y) er-

gibt sich die folgende Gleichung, deren graphische Darstellung die Regressionsgerade ist:

$$X = a_y + b_y \cdot Y$$

b_y : Regressions-
koeffizient

Genauso gibt die Gleichung der Regressionsgeraden Y Auskunft über die Abhängigkeit der RKA-Werte (Y) von den LKA-Werten (x):

$$Y = a_x + b_x \cdot X$$

b_x : Regressions-
koeffizient

Der Winkel zwischen den Regressionsgeraden Y und X gibt den Grad des Zusammenhanges zwischen den RKA und den LKA-Werten an. Er entspricht also dem Korrelationskoeffizienten. Je enger der Winkel ($0^\circ \leq \alpha \leq 90^\circ$) ist, desto strenger ist der funktionale Zusammenhang zwischen RKA und LKA-Werten, desto größer ist der Korrelationskoeffizient. ($0 \leq r_{xy} \leq 1$)

Zur Verdeutlichung wurde zu den Regressionsgeraden in das Koordinatensystem die Punktwolke der untersuchten RKA-LKA-Wertpaare eingezeichnet.

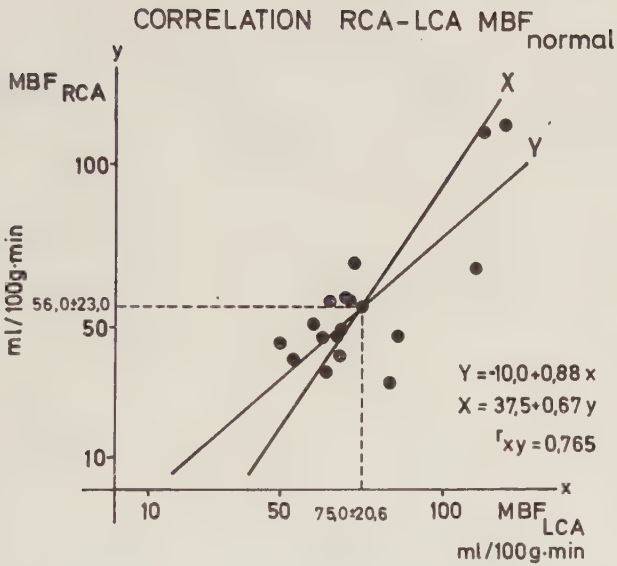


Abb. 17: Regression und Korrelation der RCA/LCA-Durchblutungs-
werde bei koronargesunden Patienten

CORRELATION RCA-LCA MBF

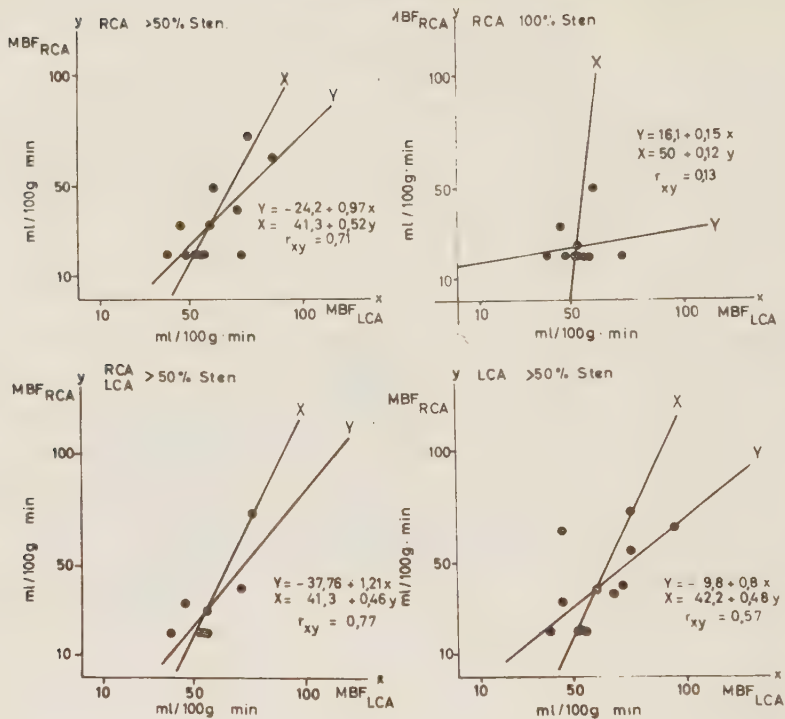


Abb. 18: Regression und Korrelation der RCA/LCA-Durchblutungs-
werte bei sklerotisch erkrankter rechter oder linker
Koronararterie

Oben links: RCA zu mindestens 50% stenosierte

Oben rechts: RCA zu 100% stenosierte

Unten links: RCA und LCA zu mindestens 50%
stenosierte

Unten rechts: LCA zu mindestens 50% stenosierte

3-4-2 Die Ergebnisse der statistischen Auswertung

3-4-2-1 Die Durchblutungswerte der gesunden Probanden

In den Gruppen 2 und 13 sind die LKA- und RKA-MBF-Werte der koronargesunden Patienten angeordnet. Aus den Häufigkeitsverteilungen dieser Werte auf der Seite 60 f.f. ist zuerkennen, daß die RKA- und LKA-MBF-Werte von herzgesunden Probanden wie alle biologischen Daten einer Gauss-Verteilung unterliegen.

Die Masse der RKA-Durchblutungswerte bei diesen Patienten liegt deutlich niedriger als die Masse der LKA-Durchblutungswerte. Dem entsprechend ist der Mittelwert der RKA-Durchblutungswerte der koronargesunden Patienten mit 56ml/100g/min statistisch signifikant gegenüber dem entsprechenden Mittelwert aus dem Versorgungsgebiet der LKA mit von 75 ml/100g/min erniedrigt. (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%)

Wie aus den Häufigkeitsverteilungen zu ersehen ist, ist die Streubreite beider Gruppen erheblich. Die RKA-MBF-Werte der gesunden Patienten streuen in einem Bereich zwischen 30 ml und 100ml/100g/min. (LKA-Werte: 40ml-120ml/100g/min). Daraus ergibt sich die große Standardabweichung der Gruppen 2 und 13 von 20,6 ml bzw. 23 ml/100g/min. Diese Standardabweichungen sind statistisch nicht voneinander verschieden.

Aus der Korrelationsanalyse S. 68 geht hervor, daß bei gesunden Patienten immer ein gewisser Zusammenhang zwischen den Durchblutungsgrößen von rechter und linker Koronararterie besteht. Bei der Zunahme des Flusses im Versorgungsgebiet der linken Koronararterie nimmt auch die Durchblutung im Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie zu. Für diese Durchblutungswerte konnte ein signifikant von Null verschiedener Korrelationskoeffizient r_{xy} errechnet werden.

3-4-2-2 Die RKA-Durchblutungswerte der koronarsklerotisch erkrankten Patienten

Die Häufigkeitsverteilung der 33 Durchblutungswerte von Patienten mit pathologisch veränderter rechter Koronararterie ist aus den Verteilungskurven von Seite 62 ersichtlich. Vergleicht man diese Kurven mit der Häufigkeitsverteilung der RKA-Durchblutungswerte von koronargesunden Patienten (Seite 62) so springen folgende Tatsachen ins Auge:

1. Die Werte der gesunden Probanden (Stichprobe 13) streuen im Wertebereich zwischen 30 ml und 120 ml/min/100g während die Werte der Patienten mit pathologisch veränderter rechter Koronararterie zwischen 0 ml und 90 ml/min/100g schwanken. (Stichprobe 11, 14, 15) Nach unseren Untersuchungen können daher RKA-Durchblutungswerte von größer als 90 ml/min/100 g sicher koronargesunden Patienten zugeordnet werden, während Werte unter 30 ml/min/100g immer von koronarsklerotisch erkrankten Patienten stammen müssen.

Zu beachten ist jedoch, daß im Bereich zwischen 30 ml und 90 ml/min/100g nicht beurteilt werden kann, ob der Proband eine koronarsklerotisch veränderte rechte Koronararterie besitzt.

2. Die Meßwerte unter 30 ml werden durch 100% verschlossene RKA bedingt.

(Siehe auch Tab. S. 55). Von seltenen Ausnahmen abgesehen liegen die Flowwerte dieser Patienten immer unter dem Wert 30 ml/min/100g.

3. Patienten mit mehr als 50% stenosierter, aber nicht völlig verschlossener, rechter Koronararterie können durchaus Durchblutungswerte besitzen, die in den Normbereich der gesunden Patienten fallen. (Gruppe 14) Zwar werden bei diesen Patienten keine Spitzendurchblutungswerte von über 90 ml/min/100g gemessen, aber es finden sich bei über 50% verschlossener rechter Koronararterie durchaus Meßwerte im Bereich zwischen 30 ml und 90 ml/min/100g.

4. Bei einer mehr als 50% stenosierten aber nicht vollständig ver-

geschlossenen linken Koronararterie finden sich keine RKA-Durchblutungswerte über 90 ml/min/100g mehr. Die Häufigkeit der RKA-Flowwerte dieser Patienten verteilt sich etwa gleichmäßig im Bereich zwischen 0 ml und 90 ml/min/100g. Dabei blieb unberücksichtigt, ob die rechte Koronararterie Veränderungen aufwies oder nicht. (Anmerkung: In der hier besprochenen Gruppe 16 waren 6 Patienten mit einer zu 100% stenosierte rechten Koronararterie, 4 Patienten mit einer nicht veränderten RKA und zwei Patienten mit einer mehr als 50% verschlossenen RKA und LKA).

5. Sind beide Koronararterien zu mindestens 50% stenosiert, so nimmt die Häufigkeit der Durchblutungswerte mit steigender Durchblutungsgröße ab. Auch hier fanden sich keine Meßwerte von größer als 90 ml/min/100g mehr. Die Masse der im Bereich der rechten Koronararterie gemessenen Durchblutungswerte ist gegenüber dem gesunden Normalkollektiv zu niedrigeren Durchblutungswerten hin verschoben. Dieser Kurvenverlauf wird jedoch besonders von den Durchblutungswerten der zu 100% verschlossenen rechten Koronararterien beeinflusst. (Bei diesen Patienten finden sich sehr häufig Veränderungen in der linken Koronararterie mit Stenosierungen über 50%). (Stichprobe 17)

Diese aus den Häufigkeitsverteilungen erkennbaren Tendenzen werden durch die Mittelwertstatistik (Seite 64) und durch den Vergleich der Mittelwerte nach Student (Seite 65) weiter unterstrichen.

Mit zunehmender arteriosklerotischer Veränderung der rechten Koronararterie sinkt der mittlere Durchblutungswert im Bereich dieses Gefäßes ab. Der mittlere Durchblutungswert der Patienten ohne koronare Herzerkrankung liegt signifikant höher als die Mittelwerte der Gruppen 14, 15 und 17. Diese Stichproben umfassen vorwiegend Patienten mit total verschlossener rechter Koronararterie, obwohl in der Gruppe 14 und 17 auch Patienten mit nur teilweise verschlossener RKA enthalten sind. (Siehe Stichprobeneinteilung S. 59 und Patientendaten S. 54)

Beim Vergleich der Standardabweichungen fällt auf, daß bei abnehmenden Durchblutungswerten auch die Standardabweichungen kleiner werden. Dies ist besonders der Fall bei den RKA-Durchblutungswerten von Patienten mit 100% verschlossener rechter Koronararterie. (Stichprobe 15) (Siehe Graphik S. 68)

3-4-2-3 Die LKA-Durchblutungswerte der koronarsklerotisch erkrankten Patienten

Vergleicht man die Häufigkeitsverteilung der Durchblutungswerte im Bereich der linken Koronararterie von herzgesunden Probanden mit der entsprechenden Verteilung von Patienten mit koronarsklerotisch erkrankter rechter und/oder linker Koronararterie (Graphik Seite 63), so stellt man fest, daß der Gipfel der Verteilungskurve der Erkrankten gegenüber dem Gipfel der Kurve der Gesunden eindeutig zu niedrigeren Werten hin verschoben ist und daß bei koronarsklerotisch erkrankten Patienten Werte über 100 ml nicht mehr gemessen werden.

Die Häufigkeitsverteilung der LKA-Durchblutungswerte der Patienten mit mehr als 50% stenosierter linker Koronararterie (ohne Berücksichtigung des Zustandes der rechten Koronararterie) ist weitgehend identisch mit der Verteilung der Durchblutungswerte aus dem Gebiet der linken Koronararterie von Patienten mit mehr als 50% stenosierter rechter Koronararterie, (wiederum ohne Berücksichtigung des Zustandes der linken Koronararterie) (Stichprobe 3 und 4). Bei den Patienten dieser beiden Gruppen wurden Durchblutungswerte von über 100 ml/min/100g nie gemessen. (Graphik Seite 63)

Eine weitgehende Einschränkung der Durchblutungswerte im Bereich der linken Koronararterie lassen die Patienten mit totalem Verschuß der rechten Koronararterie oder mit mehr als 50%igen Stenosen in beiden Koronararterien erkennen. Hier konnten nie höhere Meßwerte als 80 ml/min/100g ermittelt werden. (Siehe Graphik S. 63)

Im Bereich zwischen 40 ml und 100 ml/min/100g überschneiden sich

die Häufigkeitsverteilungen von gesunden und kranken Probanden, sodaß im Einzelfall nicht entschieden werden kann, ob bei in dieser Größenordnung gemessenen Durchblutungswerten gesunde oder kranke Koronararterien vorliegen.

Diesen Befunden entsprechen die Mittelwerte der untersuchten Patientengruppen. (Siehe S. 64)

Mit fortschreitender arteriosklerotischer Einengung des Koronargefäßsystems sinkt im Versorgungsbereich der linken Koronararterie der mittlere Durchblutungswert stetig ab. Diese Abweichung ist bei einfacher Einengung der linken Koronararterie von mehr als 50%, ohne Berücksichtigung des Zustandes der rechten Koronararterie, nicht statistisch signifikant.

Der mittlere LKA-Durchblutungswert von Patienten mit 100% verschlossener rechter Koronararterie, ohne Berücksichtigung des Zustandes der linken Koronararterie, liegt jedoch signifikant niedriger als der mittlere Durchblutungswert des gesunden Patientenkollektivs. (Stichprobe 5 und 2; siehe auch Tab. S. 66).

Auch beim Vergleich der Standardabweichungen im Versorgungsbereich der linken Koronararterie läßt sich beobachten, daß mit zunehmender Einschränkung der Koronardurchblutung eine Abnahme der Standardabweichung verbunden ist. Die Standardabweichung der LKA-Durchblutungswerte bei völlig verschlossener rechter Koronararterie oder bei mehr als 50% stenosierter linker und rechter Koronararterie ist signifikant kleiner als die Standardabweichungen der koronargesunden Patienten. (Siehe Graphik S. 67)

3-4-2-4 Korrelation der RKA/LKA-Durchblutungswerte

Wird mit Hilfe der Korrelationsanalyse der quantitative Zusammenhang zwischen den Durchblutungswerten im Versorgungsbereich der rechten Koronararterie und den Durchblutungswerten im Bereich der linken Koronararterie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung überprüft, so ergibt sich, daß nur bei vollständig verschlossener rechter Koronararterie eine

Beziehung zwischen diesen beiden Werten ganz verlorgen gegangen ist. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den LKA und RKA-Durchblutungswerten, wenn die rechte Koronararterie mehr als 50% stenosierte ist, die linke Koronararterie mehr als 50% stenosierte ist oder wenn beide Koronararterien mehr als 50% stenosierte sind. (Korrelationskoeffizient r_{xy} mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% von 0 verschieden) (Siehe S. 70).

Nur bei Patienten mit völlig verschlossener rechter Koronararterie konnte kein Zusammenhang zwischen den RKA- und LKA-Durchblutungswerten nachgewiesen werden. (Korrelationskoeffizient r_{xy} mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% von 0 nicht verschieden) (Siehe auch S. 70).

4 Diskussion

4-1 Die theoretischen Grundlagen der Durchblutungsmessungen

Die von uns angewandte Inertgasauswaschmethode ist in ihrer theoretischen Formulierung nach S.S. Kety an verschiedene schon erläuterte Voraussetzungen gebunden: (siehe auch S. 36 f.f.)

1. Das Indikatorgas verteilt sich nach der Injektion in das Herz frei diffundierend im nutritiven Herzblut und Herzgewebe. Die zwischen Blut und Gewebe ausgetauschte Indikatormenge wird nur durch die Größe und Sättigung des Blutstroms und nicht durch irgendein Diffusionshindernis bestimmt.

6. Die Indikatorkonzentration ist bei Beginn des Auswaschvorgangs in allen Gebieten des Herzmuskel gleich groß.

3. Bei der Verwendung der Isotopenauswaschmethode muß ein für das Indikatorgas geeigneter Verteilungskoeffizient λ_0 gewählt werden, und dieser Verteilungskoeffizient soll für das gesamte Myocard Gültigkeit haben.

4. Das Indikatorgas darf nicht rezirkulieren.

5. Während der Meßzeit ändert sich der MBF nicht.

6. Der radioaktive Indikator verläßt das Herz nur auf dem venösen Wege.

7. Das Gas muß chemisch inert sein und darf nur durch physikalische Vorgänge auf seinem Weg durch den Körper beeinflußt werden.

An der Voraussetzung eines im ganzen Myocard gültigen Verteilungskoeffizienten λ_0 und der unbehinderten Diffusion des Testgases im Herzgewebe ist von verschiedenen Seiten Kritik geübt worden. (Bassingtwaighte 7, 6, Hutten 54, Klocke 69, 68, 70, 71, Lindberg 91)

Bis zur Stunde ist von keiner Seite schlüssig untersucht worden, inwieweit die nicht homogene Zusammensetzung des Herzmuskels aus intrazellulärem Fett und Muskelgewebe einen Einfluß auf die Durchblutungsmessung

mit Auswaschtechniken hat. (Siehe S. 42 f.f.)

Vergleichende Messungen an anderen Muskeln lassen jedoch erkennen, daß die unkontrollierte und inhomogene Fettverteilung im Myocard eine wichtige Fehlerquelle bei der Messung des MBF mit Hilfe von Inertgas-Auswaschverfahren darstellen kann. (Lindberg 91)

Klocke (68, 69, 70, 71) hat sich besonders intensiv mit dem Problem der Diffusion des Indikators innerhalb des Herzmuskels beschäftigt. Er konnte nachweisen, daß eine gleichmäßige Indikatorkonzentration im Herzgewebe nur dann erreicht wird, wenn das Testgas dem Myocard lange genug zugeführt wird. Ist dies nicht der Fall, so werden in der Messung die schlechtdurchbluteten Herzmuskelpartien kaum berücksichtigt und das Meßergebnis nur von den normal durchbluteten Myocardanteilen bestimmt. Klocke zeigte weiterhin, daß die bei der Xe-Auswaschtechnik angewendete Bolus-Injektion des Indikators ganz besonders unbefriedigende Meßergebnisse liefern muß, weil sie nur der sehr kurzen Aufsättigungszeit von 30 sec. gemessen an der Inertgas-Atmungstechnik entspricht. (Siehe Seite 39)

Nach Bassingthwaite und Hutten (7, 54) kann auch bei gleichmäßiger Aufsättigung des zu messenden Muskels die Bildung eines Konzentrationsgradienten während der Messung nicht ausgeschlossen werden. (Siehe S. 37)

Diese Einwände lassen sich auch durch unsere Meßergebnisse belegen. Bei unseren Patienten konnten wir mit Hilfe der MBF-Messung nur Kranke mit schwersten Veränderungen an der rechten Koronararterie von einem gesunden Vergleichskollektiv sicher abgrenzen. Die Herzdurchblutungswerte von Patienten mit über 50%iger Stenose einer wichtigen Koronararterie überschneiden sich bei unseren Messungen in weiten Bereichen mit den Durchblutungswerten von gesunden Probanden. Bei diesen Patienten konnte im Einzelfall mit Hilfe der Herzdurchblutungsmessung allein nicht entschieden werden, ob eine arteriosklerotische Koronarerkrankung vorlag.

Nur wenn die rechte Koronararterie zu 100% verschlossen war, lagen die MBF-Werte statistisch signifikant unter den Werten der gesunden Probanden.

Offenbar verschieben inherente Meßfehler der Xe-Auswaschmethode die

MBF-Werte bei nicht sehr schwer erkrankten Patienten in den Bereich der Norm. Dabei wäre vor allem zu denken an:

1. Die mangelndurchbluteten Herzmuskelanteile speichern nur einen geringen Teil des Indikators. Das Meßergebnis wird bei Verwendung der Auswaschmethode daher zu allererst von den normal durchbluteten Gewebanteilen bestimmt. (Siehe S. 38, 39)

2. Fettig degenerierte mangelndurchblutete Myocardanteile retinieren den Indikator länger als die gut durchbluteten Muskelpartien des Herzens und führen deshalb zu einer Dissoziation der Auswaschvorgänge in den schnellen fettarmen Kompartimenten und in den langsamen fettreichen Kompartimenten. (s.S.52 f.f.) Da aus praktischen Erwägungen nur der Auswaschvorgang in den schnellen fettarmen Kompartimenten ausgewertet werden kann, wird ausschließlich der Durchblutungswert des normal durchbluteten Herzmuskelgewebes bestimmt. (Siehe S. 52 f.f.)

4-2 Die technischen Voraussetzungen und die technische Durchführung der Herzdurchblutungsmessungen

Bei der Inertgasauswaschmethode konnte sich international bisher nur das radioaktive gammastrahlende Edelgasisotop Xe 133 durchsetzen. Dafür waren folgende Gründe bestimmend:

1. Die Strahlenbelastung ist bei der Verwendung von Xe 133 wegen der Halbwertszeit von nur 5,27 Tagen ganz besonders niedrig. Auch bei mehrmaliger Untersuchung liegt die Gonadenbelastung unter der natürlichen Strahlenbelastung durch ionisierende Strahlen (s.S. 47).

2. Xe 133 ist ein gamma-strahlendes Edelgas. Dies ist Voraussetzung für die extrakorporale Registrierung des Auswaschvorgangs von Xe aus dem Myocard. Beta-strahlende Gase, wie Kr 85, sind unbrauchbar, da die beta-Strahlung schon nach einer Gewebepassage von wenigen mm absorbiert wird.

3. Die Handhabung des Xe 133 unter Beachtung der Strahlenschutzbe-

stimmungen ist wegen der sehr kurzen Halbwertszeit des Gases einfach.

Nachteilig sind die relativ schlechten Diffusionseigenschaften des Edelgases Xe. Xe diffundiert schlechter als alle anderen Edelgase, schlechter als Sauerstoff, Stickstoff und Stickoxydul. (Siehe S. 46)

Ein weiterer gravierender Nachteil aller Edelgase ist die hohe Fettlöslichkeit, die mit den Voraussetzungen der Inertgas-Auswaschmethode kollidiert. (Siehe S. 41 f.f.)

In gewissem Maße ist auch die kurze Halbwertszeit des Xe 133 hinderlich bei der MBF-Messung. Das Edelgas muß jede Woche neu geliefert werden und nimmt in seiner Strahlenaktivität von Tag zu Tag ab. Jeden Morgen muß die noch verbliebene Strahlenaktivität des Indikators neu errechnet werden.

Die Bolusinjektion des Indikatorgases Xe 133 in das Ostium der untersuchten Koronararterie erwies sich als der einzige gangbare Weg, dem Myocard das Testgas zuzuführen.

Bei der Bolusinjektion kann das Indikatorgas einfach durch einen routinemäßig in die Koronararterie eingelegten Katheter hindurch in das Gefäßbett des Koronarkreislaufs injiziert werden. Wegen der kurzen Injektionsdauer können mehrere Messungen kurz hintereinander durchgeführt werden. Die selektive Einspritzung des Indikatorgases erlaubt die Verwendung geringster Isotopmengen und vermindert die Strahlenbelastung für Patienten und untersuchenden Arzt.

Der Hauptnachteil der Bolusinjektion ist die kurzdauernde Aufsättigungszeit des Myocardgewebes mit dem Testgas. Klocke hat errechnet, daß die Bolusinjektion, gemessen an der Gaszuführung durch Inhalation, einer Inkorporationszeit von nur 30 sec entspricht. Dies führt, wie auf den Seiten 38 und 39 erläutert, zu einer beträchtlichen Unterschätzung des MBF der schlecht durchbluteten Herzgebiete zugunsten der besser vaskularisierten Regionen.

Als Alternative zur Bolusinjektion ist nur die Inhalation des Testgases durch den Patienten denkbar. Der klinischen Anwendung der Inhalation des

Isotops Xe 133 stehen jedoch unüberwindliche Hindernisse entgegen. Die Inhalationsdauer des radioaktiven, relativ teuren Edelgases müßte 15 - 10 min betragen. Während dieser Zeit reichert sich das Gas nicht nur im Herzen, sondern überall im Körper an, insbesondere in fett- und hämoglobinhaltigen Körperteilen wie Knochen, Muskeln, Haut, Subkutis und Gehirn. Die Strahlenbelastung für Patient und Untersucher würde bei der Gasinhalation bald die verantwortbaren Grenzen überschreiten.

Wie auf der Seite 41 ausgeführt ist, beeinflußt auch ein schwankender Hämoglobingehalt des Blutes die Meßergebnisse der MBF-Messungen mit der Xe-133 Auswaschmethode. Einer Abweichung des HKT von 5% entspricht dabei ein jeweils um 4% größerer oder kleinerer MBF-Wert (siehe S.

Bei unseren Messungen wurde durchwegs ein theoretischer HKT von 45% angenommen. Auf eine Korrektur des gemessenen MBF-Wertes wurde auf Grund der geringen möglichen Abweichung verzichtet.

Der von uns verwendete Picker Szintillationszähler erlaubt einfache und genaue Messungen. Bei richtiger Bedienung war seine Störanfälligkeit gering.

Leider vermag der Picker Szintillationszähler nur den Auswaschvorgang der Isotope im gesamten Myocard zu registrieren. Die Zukunft der Isotopenuntersuchungen des Myocards gehört ohne Zweifel den Szintillationskameras, die die Isotopenspeicherung und -entspeicherung in den einzelnen Herzanteilen getrennt veranschaulichen können.

Die Belastung des Patienten durch die MBF-Messung mit Xe 133 im Rahmen einer routinemäßigen Arteriographie der Herzkranzgefäße ist gering. Die zeitliche Dauer der Untersuchung wird durch die MBF-Messung etwa verandert halbfacht. Irgendwelche Komplikationen ergaben sich dadurch nicht.

- 4-3 Die Berechnung der Durchblutungsmeßwerte
- 4-3-1 Die Auswertung der Meßkurve der Isotopenaktivität

Bei der Berechnung des MBF nach Kety wird eine halblogarithmisch aufgetragene e-Funktion als repräsentativ für den tatsächlichen Auswaschvorgang des Isotops aus dem Myocard angenommen.

Schon die manuelle Übertragung der Meßdaten in ein halblogarithmisches Koordinatensystem bringt gewisse zu vernachlässigende Ungenauigkeiten mit sich.

Diese halblogarithmische Meßkurve weist eine nach oben konkave Krümmung auf. Wir können an ihr einen steil abfallenden linearen Anfangsteil und einen flach verlaufenden linearen Schwanzteil unterscheiden. Da wahrscheinlich nur während des steil abfallenden linearen Verlaufes der Auswaschkurve mit einem einheitlichen Exponenten K und einem einheitlichen definierten Verteilungskoeffizienten λ_0 gerechnet werden kann, haben wir uns auf die Auswertung des steil abfallenden Anfangsteiles der halblogarithmischen Meßkurve beschränkt. Dieser entspricht den ersten 45 Sekunden des Meßvorganges. Die Gründe für dieses Vorgehen sind auf den Seiten 52 f.f. dargelegt worden.

Entscheidend ist die Frage, ob die aus den Flowwerten der ersten 45 Sekunden gewonnene halblogarithmische Funktionsgerade tatsächlich Schlüsse auf die Durchblutung des gesamten untersuchten Myocardanteiles zuläßt.

Der steile anfängliche Ast der halblogarithmischen Kurve entspricht ja wahrscheinlich den fettarmen gut durchbluteten schnellen Kompartimenten im Herz. Der flach verlaufende Ast der Isotopenauswaschkurve bei großem t gibt die Auswaschverhältnisse in den schlecht durchbluteten fettreichen Kompartimenten wieder.

Werden deshalb bei der Auswertung nur die Funktionswerte der ersten 45 sec. verwendet, so spiegelt der errechnete MBF-Wert vorwiegend die Durchblutungsverhältnisse in den fettarmen gut durchbluteten Kompartimen-

ten wieder.

Es ist also mit einer gewissen Vernachlässigung etwaiger fettreicher hypoxisch degenerierter Muskelbezirke zu rechnen.

Zur Umgehung dieses Fehlers scheint es jedoch wenig sinnvoll zu sein auch für den flach verlaufenden Anteil der halblogarithmischen Kurve einen gesonderten MBF-Wert zu errechnen (siehe S.53). Meiner Meinung nach wird die Krümmung der halblogarithmischen Wertefunktion und ihr Abweichen von einer monoexponentialen Gerade vorwiegend durch eine nicht homogene molekulare Zusammensetzung des Herzens bedingt.

Wahrscheinlich führen hypoxämische Zustände, die durch die Arteriosklerose der Herzkranzgefäße verursacht werden, zu einer diffusen intrazellulären Verfettung des Herzmuskels. Fettreichere Kompartimente retinieren Xe 133 und verursachen die Abweichung der halblogarithmischen Funktionskurve von einer monoexponentialen Gerade bei großem t . (Büchner 146)

So kommt es in der halblogarithmischen Auswaschkurve zu einer Dissoziation des Auswaschvorganges in den schnellen und langsamen Kompartimenten.

Will man die Durchblutung in den verfetteten Kompartimenten korrekt erfassen, so muß bei der Auswertung der Meßkurven der Fettgehalt jedes Kompartimentes durch einen entsprechenden Verteilungskoeffizienten berücksichtigt werden. (Siehe S. 41 f.f., S. 52 f.f.)

Da aber die korrekte Einschätzung des Fettgehaltes in den verschiedenen Kompartimenten nicht möglich ist, scheint die Errechnung des MBF nur für das schnelle, wahrscheinlich fettarme Kompartiment (den steilen anfänglichen Anteil der halblogarithmischen Meßkurve) sinnvoll zu sein. Hier kann mit einem einheitlichen, in Tierexperimenten ermittelten Verteilungskoeffizienten gearbeitet werden.

Diese Betrachtung stimmt mit unserer Beobachtung überein, daß die gemessenen MBF-Werte bei Kranken und Gesunden nur in Ausnahmefällen signifikant verschieden waren. (Bei Patienten mit gänzlich stenosierter RKA und schwersten arteriosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße).

Wahrscheinlich erfaßt unsere Meßmethode vorwiegend Herzanteile, deren Durchblutung sowieso noch im Bereich der Norm liegt und die im initialen Teil der halblogarithmischen Meßkurve zum Ausdruck kommen. (Siehe S.83)

4-3-2 Die Korrelation der Durchblutungsmeßwerte zu verschiedenen Störgrößen

Wie bekannt ist, wird der Sauerstoffverbrauch des Herzens und damit die Koronardurchblutung vor allem durch die folgenden Faktoren bestimmt:

Intramyocardial Spannung (Druck und Volumenarbeit)

Kontraktilität

Herzfrequenz

Es stellt sich die Frage, ob eine Korrektur der Meßergebnisse an Hand dieser Parameter nicht zu charakteristischeren Meßdaten geführt hätte.

Dem stehen unüberwindliche Schwierigkeiten gegenüber. Die intramyocardiale Spannung wird durch verschiedene äußerst variable Parameter wie intraventrikulärer Radius, intraventrikulärer Druck und Ventrikelwanddicke beeinflußt. Eine exakte Erfassung dieser Größen erscheint aussichtslos, zumal der intraventrikuläre Druck eines Patienten während einer Herzkatheteruntersuchung ganz beträchtlich schwanken kann. Genau dasselbe gilt für den kontraktilen Zustand des Herzens und die Herzfrequenz, die z.B. durch Katecholaminausschüttung und direkte Innervation während der Messung ganz beträchtlich variiert werden können.

4-4 Unsere Meßergebnisse und die Meßwerte anderer Autoren (Alle MBF-Werte mit Inertgasauswaschmethoden gemessen)

Autor	Anzahl der untersuchten Patienten	RKA-Flow ml/minx 100g	LKA-Flow ml/minx 100g	Gesundheitszustand der Patienten
Klein				
Cohen	9	109	112,5	ohne KHE
Gorlin 145				
Baltaxe 4	17	63,2	77,3	ohne KHE
	7	55	75,3	Mit KHE ohne 100% Stenose
	29	52,4	67,4	Mit KHE mit 100% Stenose
Pitt				
Friesinger	15	48	76	teils mit KHE teils ohne KHE
Ross 116				
Friesinger				
Ross 122	12	50	61	ohne KHE
Holmberg 53	23	75		mit und ohne KHE
	(Einbringung des Indikators in das Herz, deshalb Durchschnittswert für das ganze Myocard)			
Rudolph	17	56	75	ohne KHE
Kriener	14	33	59	mit KHE
Meister				
Hegemann				
Maier				

Nähere Daten zu den von uns untersuchten Patienten auf den Seiten 54 und 64.

Wie lassen sich die bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse gewonnenen Befunde in unsere heutigen pathophysiologischen Vorstellungen über die Koronardurchblutung und in die klinische Praxis einordnen? Die Antwort auf diese Frage gibt uns auch Auskunft über die Nützlichkeit und Grenzen von Herzdurchblutungsmessungen mit Xe 133 bei Koronarsklerotikern.

Ausgangspunkt unserer Betrachtung waren die Meßergebnisse an koronargesunden Herzen. Entsprechend ähnlichen Angaben in der Weltliteratur (s.S. 86) konnten auch wir in unserer Untersuchung feststellen, daß der im Versorgungsgebiet der linken Koronararterie gemessene mittlere Durchblutungswert bei gesunden Patienten signifikant höher lag als der entsprechende Wert aus dem Versorgungsbereich der rechten Koronararterie.

Offenbar ist die erhöhte mechanische Arbeit, die der vorwiegend von der linken Koronararterie versorgte linke Ventrikel zu erbringen hat, auch mit einer entsprechend gesteigerten Muskeldurchblutung verbunden und kommt in einem erhöhten mittleren MBF zum Ausdruck.

Weiterhin wird diskutiert, ob bei der erheblich dünneren rechten Ventrikelwand nicht der relative Anteil schlecht durchbluteter nichtmuskulärer Strukturen größer ist. Diese würden das Meßergebnis entsprechend stärker als bei Messungen im Bereich des linken Herzens beeinflussen, (Bloor 9).

Eine begünstigte Messung der Durchblutung der linksventrikulären Muskulatur durch unsere Meßvorrichtung kann auf Grund der gleichartigen Befunde anderer Untersucher ausgeschlossen werden (siehe Tab. S. 86).

Die Ergebnisse der rechts- und linksventrikulären Herzdurchblutungsmessungen bei Patienten mit Stenosen der rechten oder linken Koronararterie oder in beiden Koronararterien sind grundsätzlich identisch.

Wir beobachten,

1. daß bei koronarsklerotisch ernst erkrankten Patienten im Gegensatz zu koronargesunden Probanden Durchblutungswerte oberhalb einer gewissen Grenze nicht mehr gemessen wurden. (Keine Werte größer 90ml/100g/min)

2. daß die Masse der Durchblutungswerte der koronarsklerotisch erkrankten Patienten im Vergleich zur überwiegenden Anzahl der MBF-Werte der Gesunden zu niedrigeren Größen hin verschoben war
3. daß der mittlere MBF einer Patientengruppe mit zunehmender Arteriosklerose absinkt. Dabei galt, daß je größer die arteriosklerotische Einengung ist, desto größer auch die durchschnittliche Durchblutungsabnahme eines definierten Patientenkollektivs ist.

Diese Feststellungen konnten wir vor allem durch die Analyse des durchschnittlichen Verhaltens der Durchblutungswerte eines umrissenen Patientenkollektivs machen. Die Auswertung der individuellen MBF-Werte ermöglichte nur in Ausnahmefällen (vollständiger Verschuß der rechten Koronararterie, Durchblutungswert immer unter 30 ml/100g/min; Durchblutungswerte von größer 90 ml/100g/min nur bei Koronargesunden) eine Beurteilung des anatomischen Zustandes der Koronararterien. In den allermeisten Fällen verhinderte die erhebliche Schwankungsbreite der Einzelwerte und die breiten Überschneidungen der MBF-Werte von gesunden und koronarsklerotisch erkrankten Patienten die klinische Nutzung eines individuellen Meßwertes.

Das Phänomen der fehlenden hohen Durchblutungswerte bei koronarsklerotisch veränderten Herzen läßt sich durch schlecht durchblutete dysfunktionelle Narben- und Herzmuskelgebiete erklären, die den Indikator reitieren und den gemessenen Durchblutungswert nach unten drücken. Besonders mangelndurchblutetes, fettig degeneriertes Herzmuskelgewebe dürfte zu diesem Befund beitragen. Daraus folgt natürlich ein Absinken des durchschnittlichen MBF und eine Verschiebung der Masse der Durchblutungswerte zu niedrigeren Größen hin.

Nimmt die arteriosklerotische Erkrankung des Herzmuskels zu, so werden auch die dysfunktionellen mangelndurchbluteten langsamen Kompartimente des Myocards größer und führen zu einer entsprechend reduzierten meßbaren Herzdurchblutung.

Die Abwesenheit hoher Durchblutungswerte bei koronarsklerotisch

Erkrankten beruht wahrscheinlich nicht darauf, daß diese Probanden nicht in der Lage wären, mit einer Steigerung der Leistung und Durchblutung des gesamten Herzens auf körperliche und seelische Belastungen zu antworten. Wie bekannt ist, vermag der Herzmuskel ja noch über 50%ige Stenosen wichtiger Koronararterien durch die Verminderung des peripheren Störungswiderstandes des Koronarkreislaufes zu kompensieren.

Eine extreme Einschränkung der Durchblutung des Herzens zeigen Patienten mit einem vollständigen, hochliegenden Verschuß der rechten Koronararterie. Hier wurden sehr niedrige Durchblutungswerte im Bereich der rechten Myocardhälfte nie überschritten. Dies ist ohne weiteres verständlich. Nicht so unmittelbar klar ist der Befund, daß bei diesen Patienten auch die Durchblutung im Bereich des Versorgungsgebietes der linken Koronararterie signifikant unter den MBF-Werten der gesunden Probanden liegt.

Dies wurde von uns durch die Annahme eines mangelndurchbluteten langsamen Kompartiments im Bereich der normalerweise von der rechten Koronararterie versorgten Hinterwand des Herzens erklärt. Diese mangelndurchblutete Gewebezone wird durch Kollateralen von der linken Koronararterie mitversorgt und geht deshalb in den LKA-Durchblutungswert mit ein.

Durch die Korrelationsanalyse konnten wir ermitteln, daß ein hoher Durchblutungswert im Bereich einer Koronararterie fast immer von einem entsprechend hohen MBF im Bereich der anderen Koronararterie begleitet wird. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Koronararterien sklerotisch verändert oder normal waren.

Diese Regel wurde nur von den Patienten mit einer 100%igen verschlossenen rechten Koronararterie durchbrochen. Es ist leicht einsehbar, daß bei diesen Patienten bei Belastung eine Durchblutungssteigerung im Bereich der linken Koronararterie nicht von einer entsprechenden Zunahme des MBF im Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie begleitet sein kann.

Diese Befunde der Korrelationsanalyse erlauben den Schluß, daß Patienten mit subtotalen Verschlüssen genauso wie Probanden mit gesunden Koronararterien auf Belastungen mit einer Erhöhung der Koronardurchblu-

tung in beiden Herzkranzgefäßen antworten können. Dies stimmt mit einer Beobachtung von Ross überein, der gefunden hat, daß ausgerechnet Patienten mit den Symptomen einer koronaren Herzerkrankung mit einer höheren Durchblutungssteigerung auf Belastungen reagieren als gesunde Personen. (Ross 124)

Ein weiterer Befund unserer Untersuchungen waren die mit dem abnehmenden mittleren MBF (m) kleiner werdenden Standardabweichungen (s). Dies kann nicht durch mathematische Gesetzmäßigkeiten bedingt sein, sondern muß durch das dazugehörige physikalische und biologische Modell, in unserem Fall den Koronarkreislauf, erklärt werden.

Zwei Hypothesen bieten sich zu dieser Erklärung an:

1. Liegen in einem Herz ein "Low Flow-" und ein "High Flow-Kompartiment" vor, so kann wahrscheinlich nur das "High Flow-Kompartiment" bei Belastung seine Durchblutung steigern, oder die Durchblutungssteigerung im "High Flow-Kompartiment" ist erheblich größer als die im "Low Flow-Kompartiment". In die Durchblutungsmessung geht aber nur der Durchschnittswert der Durchblutung(-sveränderungen) von "Low Flow-" und "High Flow-Kompartiment" ein. Die eingeschränkte Variationsbreite der Durchblutung im "Low Flow-Kompartiment" bedingt auf diesem Wege, daß die Standardabweichung insgesamt mit fallender Gesamtdurchblutung kleiner wird.

2. Die andere Modellvorstellung geht davon aus, daß in einem Myocard mit funktionslosen, vernarbten Muskelbereichen die übrigen Muskelpartien maximal mitarbeiten müssen, um den Bedürfnissen der Kreislagsituation zu genügen. Eine weitere Möglichkeit zur Leistungs- und Durchblutungssteigerung ist den gesunden Muskelpartien daher kaum gegeben. Diese Vorstellung dürfte eigentlich nur bei Patienten mit sehr ernsten Veränderungen der Koronararterien zutreffen. Sie widerspricht unserem Befund, daß auch Patienten mit koronarer Herzerkrankung durchaus in der Lage sind, ihre Koronardurchblutung Belastungszuständen anzupassen.

Besondere Diskussion verdient die Tatsache, daß die mit der Xe 133 Auswaschmethode von uns gemessenen Durchblutungswerte von Ausnahme-

fällen abgesehen, bei herzgesunden und koronarsklerotisch erkrankten Patienten nicht signifikant voneinander verschieden waren.

Dies wurde auch von den wenigen anderen Autoren festgestellt, die den Zusammenhang zwischen dem Angiogramm der Herzkranzarterien und dem MBF mit Hilfe der Inertgas-Auswaschmethoden untersucht haben:

".....values for coronary blood flow were related to the degree of coronary heart disease established by coronary arteriogram. No difference in coronary flow was found between patients without detectable disease and patients with advanced coronary heart disease".

(Holmberg et. al. 53)

"Measurements of coronary blood flow in man have been performed since 1948 (Eckenhoff) and no method has evolved into a routine clinical tool. This is due mainly to the weaknesses of the method, which are well demonstrated in our study. Our results show that the average left artery flow was 77,3 ml in the normal group whereas it was 67,4 ml in the group of patients with severe disease. Furthermore in reviewing the individual cases one sees values far below and far above the average flow in both groups. The same applies to the right coronary artery flow. Thus we have shown no correlation between the amount of flow and the radiographic appearance of the coronary arteries. This is in keeping with the experience of Rowe and al. who used the NO_2 -flow determination. They concluded that there was no correlation between coronary flow as measured by the nitrous oxide technique and the severity of coronary artery disease demonstrated by angiography".

(Baltaxe 4)

"Coronary blood flow has been measured in man for over 20 years. Most measurements have employed inert gas techniques intended to quantitate over-all or average flow per unit volume for the entire heart expressed as ml/min x 100g of myocardium. Investigators originally thought that average flow would be reduced in the presence of coronary heart disease. However a variety of measurements have not shown a distinction between

patients with and without coronary heart disease and uncertainty concerning the interpretations continues".

(Klocke 70)

Dafür sind zahlreiche Erklärungsversuche vorgebracht worden:

1. Die Voraussetzungen der Meßmethode werden bei der Anwendung der Xe-Auswaschtechnik auf das Herz nicht beachtet.

Höchstwahrscheinlich trifft die notwendige Annahme der homogenen molekularen Zusammensetzung des Herzens (einheitlicher Verteilungskoeffizient λ_0) und der ungehinderten Diffusion des Indikatorgases bei der MBF-Messung nicht zu. (Siehe Diskussion dieser Voraussetzungen auf den Seiten 42 f.f., 52 f.f., 80, 83 f.f.)

Der Verstoß gegen diese beiden Grundvoraussetzungen der Auswaschmethode verfälscht die MBF-Messung in ganz besonderer Weise:

a) Schlecht durchblutete Herzbezirke kommen bei der MBF-Messung kaum zur Geltung. Der errechnete MBF-Wert wird ganz überwiegend von den gut durchbluteten Herzanteilen bestimmt. (Dazu siehe S. 36 f.f., 38 f.f., 52, 79)

b) Auf der halblogarithmischen Meßwertkurve separieren sich die Bezirke mit hohen Durchblutungswerten und niedrigem Fettgehalt von den schlechtdurchbluteten fettreichen Herzregionen. Da der Fettgehalt für die Errechnung des MBF eine große Rolle spielt, können nur Teile der Meßkurve ausgewertet werden, die den fettarmen gut durchbluteten Muskelpartien entsprechen. Nur für sie ist ein einigermaßen korrekter fettgehaltsabhängiger Verteilungskoeffizient λ_0 bekannt. So werden die Gebiete des Myocards, die fettreich und schlecht durchblutet sind bei der Errechnung des MBF vernachlässigt. (Zur sehr komplexen Problematik des Fettgehalts im Myocard siehe S. 42 f.f., 52 f.f., 80, 83 f.f.)

2. Der MBF ist in Ruhe bei Kranken und Gesunden gleich. Nur bei einer Belastung des Herzens fehlt dem kranken Herzen die Fähigkeit auf diese Belastung mit einer MBF-Steigerung zu antworten. Die Herzdurchblutungsmessung unterscheidet daher bei nicht belasteten Patienten nicht zwischen gesunden und koronarsklerotischen Probanden.

Diese Erklärung klingt sehr plausibel. Vor allem paßt sie ausgezeichnet zu der Modellvorstellung, die zur Erklärung des Angina-Pectoris-Anfalls entwickelt wurde.

Ross (124) hat demgegenüber mit Hilfe der Xe 133-Auswaschmethode bei Koronarsklerotikern gefunden, daß ausgerechnet Kranke mit den Symptomen einer koronaren Herzerkrankung zu einer größeren MBF-Steigerung nach Belastung fähig waren als gesunde Probanden.

3. Die schlecht durchbluteten Kompartimente des Herzens werden bei der MBF-Messung einfach übersehen oder sind nicht auffindbar.

Nach der Formel $q(t) = q_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ und $MBF = \frac{K \cdot N_0 \cdot 100}{S}$ bestimmt die pro Zeiteinheit aus dem Herz durch den MBF ausgewaschene Indikatormenge die Größe der errechneten Herzdurchblutung.

Ist in einem Viertel des Herzens der MBF auf ein Drittel reduziert, so beträgt die pro Zeiteinheit von diesem Herzanteil ausgewaschene Indikatormenge nur 9,9% der insgesamt während der gleichen Zeiteinheit aus dem ganzen Herzen ausgewaschenen Indikatormenge. Dazu ein Beispiel:

1. 75% des Herzens sind normal durchblutet $\longrightarrow$ Kompartiment 1
 25% des Herzens sind nur zu 1/3 durchblutet $\longrightarrow$ Kompartiment 2
2. Fluß pro Volumeneinheit in Kompartiment 1 : $100x / t$
 Fluß pro Volumeneinheit in Kompartiment 2 : $33x / t$
3. 75 Volumeneinheiten haben während der Zeit t den Absolutflow

$$75 \cdot 100x = 7500x$$

25 Volumeneinheiten haben während der Zeit t den Absolutflow

$$25 \cdot 33x = 825x$$

Nach der Auswaschtheorie ist die ausgeschwemmte Indikatormenge nur abhängig von der Größe der Durchblutung

4. Aus Kompartiment 1 ausgeschwemmte Indikatormenge $\hat{=}$ $7500x / t$
 Aus Kompartiment 2 ausgeschwemmte Indikatormenge $\hat{=}$ $825x / t$
5. Die aus Kompartiment 2 pro Zeiteinheit ausgeschwemmte Indikatormenge ($\hat{=}$ $825x$) ist genau 9,9% der pro Zeiteinheit aus Kompartiment 2 ausgeschwemmten Indikatormenge ($\hat{=}$ $7500x$).

Bei einem MBF von durchschnittlich 60 ml pro 100g Gewebe und Minute entspricht der Anteil der schlecht durchbluteten Kompartiments an der insgesamt ausgeschwemmten Indikatormenge einer nach der Ketyformel errechneten MBF von 6 ml pro 100 g x min. (nach einer Anregung von Klocke 69, 70, 71)

Nur sehr feinfühlig und genaue Meßvorrichtungen sind deshalb in der Lage, derart geringe Abweichungen von der Normaldurchblutung aufzuspüren und richtig wiederzugeben.

Die Genauigkeit der Meßvorrichtung ist hier aber nicht das entscheidende Problem. Bei der weiten Streuung der MBF-Werte von Gesunden und Kranken (s. Tab. S. 61 f.f.) erscheint es aussichtslos, eine von pathologischen Herzarealen herrührende MBF-Minderung von wenigen ml aufzufinden.

4. Die Kety-Formel errechnet den MBF in ml pro 100g Herzgewebe und Minute. Es wird also eine Flußgröße in Beziehung zu dem durchströmten Gewebevolumen gesetzt.

Betrachtet man ein arteriosklerotisch verändertes Herz, so ist die Flußkapazität einer Koronararterie herabgesetzt. Es fließt weniger Blut pro Zeiteinheit durch diese Koronararterie. Als Folge davon sterben unterdurchblutete Herzmuskelbezirke ab und wandeln sich in gering durchblutete Narbengebiete um. Mit der Minderung der Durchblutung nimmt also das durchblutete Gewebevolumen ab. Die Relation Flußmenge durch die Koronararterie versorgte Muskelmasse bleibt daher die gleiche. Der MBF-Wert pro 100g Herzgewebe ändert sich mithin nicht, da nur das gutdurchblutete überlebende Muskelgewebe die Messung bestimmt.

5 Wertigkeit und Anwendungsbereich der
Xe 133-Auswaschmethode

Für die klinische Wertigkeit und den klinischen Anwendungsbereich einer technischen Methode sind Aufwand, Einfachkeit der Anwendung, Belastung des untersuchten Patienten und Aussagekraft der Methode in genau definierten Situationen maßgebend.

Die klinische Anwendung der Xe 133-Auswaschmethode ist an das Vorhandensein eines möglichst genau arbeitenden Szintillationszählers gebunden, der in der Lage sein sollte, die Radioaktivität des Myocards unbeeinflusst von extracardialen Strahlungsquellen zu messen. Davon abgesehen ist der Aufwand dieser Meßmethode erstaunlich gering. Das leicht zu handhabende und ungefährliche Isotop Xe 133 wird mit ohnehin routinemäßig eingeführten Kathetern in die Koronarien des Patienten eingebracht.

Die Durchführung der extrakorporalen Messung der Herzdurchblutung ist bei der von uns verwendeten Methode sehr einfach. Sie erfolgt im Rahmen der Katheterisierung der Herzkranzgefäße zur Stellung einer Operationsindikation. Das Meßgerät kann ohne Beeinträchtigung des Patienten durch einfaches Schwenken zweier Meßarme in Position gebracht werden. Eine Person ist voll ausreichend zur Bedienung des Meßgerätes und zur Bereitstellung der Isotope.

Unangenehm wurde von manchen Patienten die Verlängerung des kardiologischen Untersuchungsvorganges durch die MBF-Messung empfunden. Keiner der Kranken fühlte sich durch die Einspritzung der Isotope in seinem Wohlbefinden beeinträchtigt. Die Strahlenbelastung der Patienten war sehr gering. Eine Störung der Funktion der Koronarien durch die für die MBF-Messung notwendige zweimalige Katheterisierung der Herzkranzgefäße kann auf Grund der einfachen Handhabung des verwendeten Judkins-Katheters und der pausenlosen EKG- und Blutdruckkontrolle ausgeschlossen werden. Davon zeugen zahlreiche komplikationslose Katheterisierungen der Koronararterien in der kardiologischen Abteilung der 2. med. Klinik der Universität München.

Nach unseren Erfahrungen ist die klinische Aussagekraft der Xe 133-Auswaschmethode bei der Messung der Herzdurchblutung begrenzt. Sie liefert bei der Untersuchung des einzelnen Patienten keine Daten, die für die individuelle Diagnose und Therapie von Belang sind. Dazu sind die gemessenen Durchblutungswerte bei definierten pathologischen Veränderungen der Herzkranzgefäße nicht einheitlich genug.

Trotzdem kann nicht bezweifelt werden, daß die Xe 133-Auswaschmethode in der Erforschung der Physiologie und Pharmakotherapie der Herzkranzgefäße ihren festen Platz hat. Angesichts der erschreckenden Ausbreitung der Koronarsklerose darf auf die experimentelle Messung des MBF nicht verzichtet werden. Über die genaue Funktion der Herzkranzgefäße und ihre Beeinflussbarkeit durch pharmakologische Substanzen ist immer noch zu wenig bekannt. Gerade bei den subjektiv äußerst unterschiedlich reagierenden Patienten mit koronarer Herzerkrankung muß die Ansprechbarkeit der Koronararterien auf neue chemische Verbindungen durch Meßdaten erhärtet werden.

Dabei braucht die Anwendung der MBF-Messung nicht auf Kranke mit sklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße beschränkt bleiben. So stellt sich bei den Herzdurchblutungsmessungen die interessante Frage, inwieweit Druck- und Volumenbelastungen des Herzens, z.B. bei Herzvitien, einen Einfluß auf die Myocarddurchblutung haben.

Eine hieb- und stichfeste Methode zur Messung der Herzdurchblutung gibt es, wie wir eingangs gesehen haben, noch nicht. Von all den Verbesserungsbedürftigen MBF-Meßverfahren ist die Xe 133-Auswaschmethode wegen ihrer Einfachheit, der geringen Belastung für den Patienten, ihrer unkomplizierten Auswertung und wegen der hohen Korrelation bei sukzessiven Messungen (Holmberg 53) zur klinischen Erforschung der Koronarsklerose besonders geeignet.

Die Zukunft der Herzdurchblutungsmessungen mit Inertgas-Auswaschverfahren gehört zweifellos den Szintillationskameras, die den Auswaschvorgang des Isotopengases in den verschiedenen Bezirken des Myocards getrennt veranschaulichen und aufzeichnen können.

1. Andersen H., Bagger H., Gøtzsche
Non uniform blood flow in the leftventricular wall of dogs
measured by the Xe 133-wash-out technique
Acta phys. scand. 76:376, 1969
2. Andersen A.M., Ladefoged J.
Partition coefficient of Xe 133 between various tissues and
blood in vivo
Scand. J.clin. Lab. inv. 19:72, 1967
3. Andersen A.M., Ladefoged J.
Relationship between hematocrit and solubility of
Xe 133 in blood
J. of pharmaceutical sciences 54:1684, 1965
4. Baltaxe H.A., Formanek G., Loken M., Amplatz K.
Clinical limitations to use of Xenon for measurements
of myocardial blood flow
Inv. Radiology 4:317, 1969
5. Baroldi G., Mantero O., Scmazzone G.
The collaterals of the coronary arteries in normal and
pathological hearts
Circ. Res. 4:223, 1956
6. Bassingthwaight J.B.
Blood flow and diffusion through mammalian organs
Science 167:1347, 1970
7. Bassingthwaight J.B., Strandell T., Donald D.E.
Estimation of coronary blood flow by washout of
diffusible indicators
Circ. Res. 23:259, 1968
8. Boetcher D., Corsini G., Daniels C.G., Cowan C., Bing R.J.
Determination of myocardial blood flow in the anesthetized
dog after a bolus of Rb 84
J. of nuclear medicine 10:83, 1968
9. Bloor C.M., Roberts L.E.
Effect of intravascular isotope content on the isotope
determination of coronary collateral blood flow
Circ. Res. 16:537, 1965
10. Blum R.L., Alpern H., Jaffe H., Lang T.W., Corday E.
Determination of interarterial coronary anastomosis by
radioactive spherules. Effect of coronary occlusion and
hypoxemia.
American Heart J. 79:244, 1970

11. Brandfonbrener M.
Left ventricular blood supply from sources other than
left coronary artery.
J. of applied Physiology 27(3):313, 1969
12. Brandi G., Fam W.M., McGregor M.
Measurement of coronary flow in local areas of myocardium
using Xe 133
J. of applied Physiology 24:446, 1969
13. Brink A.J., Lewis C.M., van Herden P.D.R.
Coronary blood flow and myocardial metabolism in
obstructive mycardiomyopathy
The american journal of card. 19:548, 1967
14. Buckberg G.D., Luck J., Hoffman J.J.E., Payne B.
Measurement of total and regional coronary flow in
conscious and anesthetized animals
Circulation 41, 42, Suppl. 3:140, 1970
15. Cannon P.J., Haft J.J., Johnson P.M.
Vital assessment of regional myocardial perfusion
utilizing radioactive Xe and szintillation photography
Circulation 40:277, 1969
16. Carson R.P., Wilson W.S., Nimiroff M.J., Weber W.J.
The effects of sublingual nitroglycerin on myocardial blood
in patients with coronary artery disease or myocardial
hypertrophy
American heart journal 77:579, 1969
17. Chansky, M., Levy M.N.
Collateral circulation to myocardial regions supplied by
anterior descending and right coronary arteries in dog
Circ. Res. 11:414, 1962
18. Chidsey IIC.A., Fritts jr. H.W., Hardening A., Cournand A.
Fate of radioactive Kr 85 introduced intravenously in man
J. of applied Physiology 14:63, 1959
19. Chinard F.P., Enns T., Nolan M.F.
Indicator dilution studies with diffusible indicators
Circ. Res. 10:473, 1962
20. Christensen E.E., Bonte F.J.
Radionuclide coronary angiography and myocardial
blood flow
Radiology 95:497, 1970
21. Christensen N.J.
Muscle blood flow measured by Xe 133 and vascular
calcification in diabetics
Acta med. scand. 183:449, 1968

22. Christensen N.J.
The significance of work load and injected volume in
Xe 133 measurements of muscular blood flow
Acta med. scand. 183:445, 1968
23. Cohen, Zaleski, Baleitron, Stock, Chiba, Bing
Measurements of coronary blood flow using Rb 84
and the coincidence counting method
The american journal of cardiology 19:556,2 1967
24. Cohen L.S., Elliott W.C., Gorlin R.
Measurements of myocardial blood flow using krypton 85
American journal of Physiology 206:997, 1964
25. Conn H.L.
Effects of digitalis and hypoxia on potassium transfer
and distribution in the dog heart
American journal of physiology
26. Conn H.L.
Use of external counting techniques in studies of the
circulation
Circ. Res. 10:505, 1962
27. Conolly J.E., Bacaner M. B., Bruns D.L.
The effects of venoarterial by pass on coronary
blood flow
Archives of surgery 78
28. Cropp G.J.A., Burton A.C.
Theoretical considerations and model experiments on the
validity of indicator dilution studies for measurements of
variable flow
Circ.Res. 18:26, 1966
29. Conn H.L.
Equilibrium distribution of radioxenon in tissue Xe-hemoglobin
association curve
Journal of applied physiology 16:1065, 1961
30. Dobson E.L., Warner G.F.
Measurement of regional sodium turnover rates and their
application to the estimation of regional blood-flow
American journal of physiology 189:269, 1957
31. Torregiani G., Lenaers A., Federighi G., Donato L.
The Rb 86 single injection method for the study of the
coronary circulation in man
Radioactive isotope VII/ 13:192

32. Doutheil und Rohde
Messung der Koronardurchblutung mit der Auswaschtechnik radioaktiver inerte Gase (Kr 85, Xe 133) im Zusammenhang mit Frage nach der Durchblutungsverteilung
Verh.d.Dt. Ges.f.Kreislauff. 32:237, 1966
33. Goodale, Lubin, Eckenhoff J.E., Hafkenschiel H.
Coronary sinus catheterisation for studying coronary blood flow and myocardial metabolism
American journal of physiology 152:340, 1948
34. Eckenhoff J.E., Hafkenschiel J.H., Harmel M.H.
W.T. Goddale, Lubin M., Bing R.J., Kety S.S.
Measurement of coronary blood flow by the NO_2 Method
American journal of physiology 152:356, 1948²
35. Fam W.M., Mc Gregor M.
Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance
Circ. Res. 22:649, 1968
36. Fam W.W., Mc Gregor M.
Pressure-flow relationships in the coronary circulation
Circ. Res. 25:293, 1969
37. Forte J.E., Schmidhenner J.E., Neal H.S.
Measurements of coronary blood flow using radioactive iodine compared with NO_2
Circ.Res. 9:547, 1961²
38. Friedman J.J.
Muscle blood flow and Rb 86 extraction: Rb 86 as a capillary flow indicator
American journal of physiology 214:488, 1968
39. Gelbke W.
Radioaktivität und Strahlennachweis
Emrich, Nuklearmedizin S. 2
40. Gensini G.G., Buonanno, C., Palacio A.
Anatomy of coronary circulation in living man
Diseases of the chest 52:125, 1967
41. Gensini C.G., Buonanno C.
Coronary arteriography
Diseases of the chest 54:10, 1968
42. Goldschlager N., Ravens K., Leb G., Cowan C., Bing R.J.
Potential improvements in means of evaluation of acute myocardial infarction
Circulation 39, Suppl. 4:145, 1969

43. Goodale W.T., Hackel D.B.
Measurements of coronary blood flow in dogs and man
from rate of myocardial NO_2 desaturation
Circ. Res. 1:502, 1953
44. Sullivan J.M., Taylor W.J., W.C. Elliott, Gorlin, R.
Regional myocardial blood flow
The journal of clinical investigation 46:1402, 1967
45. Gorlin R.
Regulation of coronary flow
British Heart Journal 33:9, 1971
46. Grayson J., Irvine M., Rarratt J.R.
Effects of carbochromen and dipyridamole on blood
flow and heat production in the normal and ischaemic canine
myocardium
Cardiovascular Research
47. Grodins F.S.
Basic concepts in the determinations of vascular volumes by
indicator dilution studies
Circ. Res. 10:429, 1962
48. Hahn N., Felix R., Draznin N., Meuser H.-J., Dux A.
Kombinierte Beurteilung der extra- und intramuralen Koronar-
zirkulation im Tierexperiment
Zeitschrift f. Kreislaufforschung 58:190, 1968
49. Herd J.A., Hollenberg M., Throburn G. D., Kopald H.H.
Myocardial blood-flow determined with Kr 85 in anesthetized dogs
American J. of physiology 203:122, 1962
50. Holmberg S., Lnepker R., Varnauskas E.
Influence of recirculation on myocardial clearance curves
with Xe 133
Acta med. scand. 189 : 241, 1971
51. Holmberg S., Paulin S., Prerovsky J., Varnauskas E.
Coronary blood flow in man and its relation to the coronary
arteriogram
The american journal of cardiology 19:486, 1967
52. Hutten H.
The influence of diffusion of inert gases on the determination
of blood flow by the clearance method
Scand. J. Lab. & Clin. Inv. Suppl. 102/IIC
53. Isbister W.H., Schofield P.F., Torrane H.B.
A study of the arterial clearance of Xe 133 in man
British Journal of Anesthesiology 37:153, 1965

54. James T.N.
Anatomy of the coronary arteries in health and disease
Circulation 32:1020, 1965
55. James T.N.
Coronary circulation in acute myocardial infarction
British Heart Journal 33 Suppl.: 138, 1971
56. Johannson B., Linder E., Seeman, T.
Collateral blood flow in the myocardium of dogs
measured with Kr 85
Acta phys. scand. 62:263, 1964
57. Johnson P.M., Cannon P.J., Haft J.J.
Szintigraphy of regional myocardial blood flow in the
normal and infarcted heart
Am.J. Roentgenol. 108:708, 1970
58. Judkins M.P.
Selective coronary arteriography
Radiology 89:815, 1967
59. Kaltenbach M., Martin K.L., Hirsch H.H., Hacker H.
Lokale Verschiedenheiten der Herzmuskeldurchblutung in den
Innen und Außenschichten des L.V. gemessen mit der Xe 133
Clearance beim Hund
Verh.dtsch.Ges.f.Kreislauff. 34:272
60. Kety S.S.
Measurement of regional circulation by the local clearance
of radioactive sodium
American Heart Journal 38: , 1949
61. Kety S.S., Schmidt C.F.
The NO₂-method for the quantitative determination of cerebral
blood flow in man: Theory, procedure and normal values
Journal of clinical investigations 27:476, 1948
62. Kety S.S.
The theory and application of the exchange of inert gas at
the lungs and tissues
Pharm. Rev. 3:1, 1951
63. Kirk E.S., Honig C.R.
Non uniform distribution of blood flow and gradients of oxygen
tension within the heart
American Journal of Physiology 207:661, 1964
64. Kishon Y., Avasthey P., Barnett A., Shillingford J.P.
Measurement of cardiac output by constant injection of
radioactive Xe.
International Atomic Energy agency Symposium on dynamic studies
with radioisotopes in clinical medicine and research

65. Klassen G.A., Agarval J.B., Tanser P.H.
Blood flow and tissue space of the left coronary artery
in man
Circ. Res. 27:185, 1970
66. Klocke F.J., Wittenberg S.M., Greene D.G.
Detection of reduced coronary blood flow in human coronary
artery disease
6. World Congress of cardiology
67. Klocke F.J., Rosing D.R., Pittman D.E.
Inert gas measurements of coronary blood flow
American Journal of cardiology 23:548, 1969
68. Klocke F.J., Wittenberg S.M.
Heterogenity of coronary blood flow in human coronary
artery disease and experimental myocardial infarction
American Journal of Cardiology 24:778, 1969
69. Klocke F.J., Koberstein R.C., Pittman D.E.
Effects of heterogenous myocardial perfusion on coronary
venous desaturation curves and calculations of coronary flow
J. Clin. Inv. 47:2711, 1968
70. Knoebel S.B., Elliott, W.C., McHenry P.L., Ross E.
Myocardial flow in coronary artery disease
Am.J.Card. 27:51, 1971
71. Knoebel S.B., Elliott W.C., Ross E., McHenry P.L.
The effect of cardioacceleration by ritht atrial pacing
on myocardial blood flow in normal human subjects
Cardiovascular Research 4:306, 1970
72. Koberstein R.C., Pittman D.E., Klocke F.J.
Right atrial admixture in coronary venous blood
American Journal of Physiology 216:531, 1969
73. Krasnow N., Levine H.J., Wagman R.J., Gorling R.
Coronary blood flow measured by J 131 Jodo-antipyrine
Circ. Res. 12:58, 1963
74. Larsen O.H., Lassen N.A., Quaade F.
Blood flow through human adipose tissue determined with
radioactive Xenon
Acta phys.scand. 66:337, 1966
75. Ladefoged J.
Measurements of the renal blood flow in man with the
Xe 133 wash-out technique
Scand.J.clin. et lab. Inv. 18:299, 1966
76. Lassen N.A., Munck O.
The cerebral blood flow in man determined by the
use of radioactive Kr
Acta phys.scand. 33:30, 1955

77. Alpert J.G., Garcia del Rio H., Lassen N.A.
Diagnostic use of radioxenon and a standartized walking
test in obliterative arterial disease of the leg.
Circulation 34:849, 1966
78. Lassen N.A.
Assessment of tissue radiation dose in clinical use of
radioactive inert gases with examples of absorbed doses
form H₂, Kr 85, Xe 133
Minerva nucl. 8:211, 1964
79. Lassen N.A., Klee A.
Cerebral blood flow determined by saturation and
desaturation of Kr
Circ. Res. 16:26, 1965
80. Lassen N.A.
Muscle blood flow in normal man and in patients with inter-
mittent claudication evaluated by sumultaneous Xe 133 and
Na 24 clearances
J.of clinical Investigation 43:1805, 1964
81. Lassen N.A.
On the theory of the local clearance method for measurement
of blood flow including a discussion of its application to
various tissues
82. Lassen N.A.
Validity of the Xe 133 method for measurement of muscle blood
flow evaluated by simultaneous venous occlusion plethysmography
Circ. Res. 16:278, 1965
83. Lassen N.A., del Rio H.G., Gembicki M., Alpert J.
Blood flow studies by freely diffusible radioactive indicators
diagnostic application in peripheral arterial disease
Radioactive Isotope
84. Hjødét-Rasmussen K., Sveinsdottir E., Lassen N.A.
Regional cerebral blood flow in man determined by intra-
arterial injection of radioactive Isotope
Circ.Res. 18:237, 1966
85. Lewis D.H.
Intra operative blood flow measurements with the Xe 133
wash out technique
Progress of Surgery 8:74, 1970
86. Dietzman R.H., Nordberg E.D., Loken M.K., Lillehei R.C.
Xe 133 myocardial blood flow determination: a simple new
balloon technique
J. of applied physiology 24:840, 1968

87. Lindberg J.F.
Diagnostic application of the Xe 133 method in peripheral arterial disease
Scand. J.clin. & lab.Inv. 17:589, 1965
88. Lindberg J.F.
Measurement of muscle blood flow with Xe 133 after histamine injection as a diagnostic method in peripheral arterial disease
Scand. J.clin. & lab.Inv. 17:371, 1965
89. Lindberg J.F.
The fat content of leg muscles and its influence on the Xe 133 clearance method of blood flow measurement
Scand. J.Clin. & Lab.Inv. 18:525, 1966
90. Lindberg J.F.
Disappearance rate of Xe 133, 4-jodoantipyrine, J 131 from human skeletal muscles and adipose tissue
Scand.J.clin. & lab.Inv. 19:120, 1967
91. Linder E.
Measurements of normal and collateral coronary blood flow by close arterial and intramyocardial injection of Kr 85 and Xe 133
Acta phys. scand. 68 suppl. 272:5, 1966
92. Love W.D., Burch G.E.
Influence of the rate of coronary plasma flow on the extraction of Rb 86 from coronary blood
Circ.Res. 7:24, 1959
93. Love W.D., Tyler M.D. et al.
Effects of O₂, CO₂ and drugs on estimating coronary flow from Rb 86 clearance
American journal of physiology 208:1206, 1965
94. Love W.D.
Isotope clearance and myocardial blood flow
American Heart Journal 67:579, 1964
95. Marchioro T., Feldman A., Owens J.C., Swan H.
Measurement of myocardial blood flow. Indicator dilution technique
Circ. Res. 9:541, 1961
96. Martin P., Yudilevich D.
A theory for the quantification of transcapillary exchange by tracer dilution curves
American Journal of Physiology 207:162, 1964
97. Mathes P., Rival J.
Effect of nitroglycerin on total and regional coronary blood flow in the mammal and ischaemic canine myocardium
Cardiovascular Research 5:54, 1971

98. Moir T.W.
Measurement of coronary flow in dogs with normal and abnormal myocardial oxygenation and function
Comparison of flow measured by a rotameter and by Rb 86 clearance
Circ. Res. 19:695, 1966
99. Mena J., Kattus A.A., Greenfield M.A., Bennett L.R.
Effect of coronary blood flow on radioisotope dilution curves measured by precordial scintillation detection
Circ. Res. 9:911, 1961
100. Muehlbacher C.A., Debon F.L., Featherstone R.M.
Further studies on the solubilities of Xe and cyclopropane in blood and protein solutions
Mol. Pharmacol. 2:86, 1966
101. Myers W. W., Honig C.R.
Number and distribution of capillaries as determinants of myocardial oxygen tension
American Journal of Physiology 207:653, 1964
102. Nielsen S.T.
Non homogeneous wash-out condition of Xe 133 from adipose tissue
Nielsen S.L.
103. Parker O., West O., di Giorgi S.
The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease
American Journal of Cardiology 27:59, 1971
104. Petersen B., Siggaard-Andersen J.
Blood flow in skin and muscle evaluated by simultaneous venous occlusion plethysmography and Xe 133 clearance
Scand.J.Clin. & Lab. Inv. 19:113, 1967
105. Pittinger C.B., Moyer J., Cullen S.C., Featherstone R.M.
Clinipathologic studies associated with Xe-Anesthesia
Anesthesiology 14:10, 1953
106. Rau G.
Messung der Koronardurchblutung mit der Argon Fremdgas-methode
Archiv für Kreislaufforschung 58:322, 1969
107. Rees J.R., Redding V.J., Ashfield R.
Myocardial blood flow measurements with Xe 133, effect of glyceryl-trinitrate in dogs
British Heart Journal 28:374, 1966

108. Rees J.R., Redding V.J.
Increase in myocardial collateral capacity following
drug induced coronary vasodilatation
American Heart Journal 78:224, 1969
109. Rees, J.R.
Radioisotopes and regional blood flow
British Heart Journal 32:137, 1970
110. Reller C.R., Sheridan J.D., Aust J.B.
Tissue blood flow during varied perfusion conditions
American Journal of Physiology 207:1354, 1964
111. Renkin E.M.
Capillary permeability to lipid soluble molecules
1952
112. Reynold M., Linzell J.L., Rasmussen F.
Comparison of four methods for measuring mammary
blood flow in conscious goats
American Journal of Physiology 214:1415, 1968
113. Ross D.A., Harris C.C., Satterfield M.M.
Low energy gamma emitters in scanning and other
clinical applications
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung 6:108, 1966
- 114.- Pitt A., Friesinger G.C., Ross R.S.
Measurement of blood flow in the right and left coronary
artery beds in humans and dogs using the Xenon-technique
Cardiovascular Research 3:100, 1969
115. Ross R.S.
Pathophysiology of coronary circulation
British Heart Journal 33:173, 1971
116. Ross R.S., Friesinger G.C.
Anatomic and physiologic considerations in measurements
of myocardial blood flow
Circulation 32:630, 1965
- 117.- Friesinger G.C., Schaefer J., Gaertner R.A., Ross R.S.
Coronary sinus drainage and measurements of left coronary
artery flow in the dog
American Journal of Physiology 206:57, 1964
118. Ross R.S., Ueda K., Lichtlen P.R., Rees J.R.
Measurement of myocardial blood flow in animals and man by
selective injection of radioactive inert gas into the coronary arteries
Circ.Res. 15:28, 1964
- 119.- Shaw B., Friesinger G.C., Pitt A., Ross R.S.
Macro-autoradiography of Xe 133 in the myocardium
Fed.Pro. 25:401, 1966

120. Ross R.S., Friesinger G.C.
Anatomic and physiologic considerations in measurements
of myocardial blood flow
Circulation 32:630, 1965
121. Ross, R.S., Ueda K., Lichtlen P.R., Rees R.J.
Measurement of myocardial blood flow in animals and man
by selective injection of radioactive inert gas into the coronary
arteries
Circ. Res. 15:28, 1960
122. Conti R., Pitt B., Gundel W.D., Friesinger G.C., Ross R.S.
Myocardial blood flow in pacing induced angina
Circulation 42:815, 1970
123. Rowe G.G., Thomsen J.H., Stenlund R.R.
A study of hemodynamics and coronary blood flow in man
with coronary artery disease
Circulation 39:139, 1969
124. Rudolph W.
Diagnostische Maßnahmen bei koronaren Herzerkrankungen
Langenbecks Arch.Chir. 325:146, 1969
125. Rudolph W., Kriener J., Klemm J., Bohnstengel R., Meister W.
Koronararteriographie und Koronardurchblutungsmessung bei KHE
Wiener Zeitschrift für innere Medizin 3:143, 1971
126. Bernsmeier A., Blömer A., Rudolph W.
Die Messung der Koronardurchblutung beim Menschen mit der
NO₂-Methode
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung
25:304, 1959
127. Rudolph W., Dietzel R., Sebening F., Dietze G.
Der Einfluß von Adrenalin auf den Stoffwechsel des menschlichen
Herzens. Untersuchungen über die Koronardurchblutung, O₂-Aufnahme
und CO₂-Abgabe des Myocards
Ärztl.Fortschr. 28:82, 1968
128. Rutishauser W., Bussmann W.D., Nosedá G., Maier W.,
Wellauer J.
Blood flow measurement through single coronary arteries by
roentgen densitometry Part 1,2
Am.J.Roentgenol.Rad.Therapy & Nucl.Med.109:12, 1970
129. Sejrsen P.
Atraumatic local labelling of skin by inert gas:
Epicutaneous application of Xe 133
Journal of applied Physiology 24:570, 1968

130. Sejrsen P.
Cutaneous blood flow in man studies by freely diffusible radioactive Indicators.
Internationales Symposium über Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Bad Gastein 1966 - S153-161
131. Tsagaris T.J., Koehler J.A., Kuida H., Hecht H.H.
Study of coronary blood flow by multiple dy dilution curves
Journal of clinical Investigations 42:10, 1963
132. Veall N.
Theoretical aspects of dynamic stuies with radioisotopes
International atomic energy agency symposium on dynamic studies with radioisotopes in clinical medicine and research
SM - 136/201
133. Wagner H.N.
Regional blood flow measurements with radioisotopes
International atomic energy energy agency symposium on dynamic studies with radioisotopes in clinical medicine and research
Sm-136/207
134. Weglicki W.B., Rubenstein C.J., Entman M.L., Thompson H.K.
Effects of hyperbaric oxygenation on myocardial flow and myocardial metabolism in the dog
Journal of applied Physiology 216; 1219, 1969
135. Winbury M.M.
Redistribution of left ventricular blood flow produced by nitroglycerin
Circ.Res. 28 Suppl. 1:140, 1971
136. Wood K.H.
Speculations concerning present and future developments of indicator dilution techniques
Circ. Res. 10:569, 1962
137. Yeh Y.S., Peterson R.E.
Solubility of CO₂, Kr, Xe, in aqueous solutions
Journal of pharmaceutical science 53:822, 1964
138. Yeh S.Y., Peterson R.E.
Solubility of Kr udand Xe in blood protein solutions and tissue homogenates
Journal of applied Physiology 20:1041, 1965
139. Zierler K.L.
Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes
Circulation Research 26:309, 1965

140. Zierler K.L.
Theoretical basis of indicator dilution methods for measuring
flow and volume
Circ.Res. 10:393, 1962
141. Zierler K.L.
Measurement of muscle blood flow in the human forearm
Circulation 30:27, 1964
-
142. Lauer H.H.
Geschichtliches zur Koronarsklerose
BYK Gulden Konstanz - Medizinisch wissenschaftliche
Abteilung
143. Klein M.D., Gohen L.S., Gorlin R.
Kr 85 myocardial blood flow: precordial szintillation versus
coronary sinus sampling
American journal of physiology 209:705, 1965
144. Büchner Franz
Die Koronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht
Boehringer Mannheim 1970

Herrn Professor Dr. Werner Rudolph danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine stets geduldige und wohlwollende Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Zu Dank verpflichtet bin ich weiterhin Herrn Dr. Wolfgang Meister und Fräulein Renate Bohnstengl für ihre bereitwillige Unterstützung bei der Erstellung dieser Untersuchung.

Lebenslauf

Ich kam am 26. 7. 1947 in Marburg/Lahn als Sohn des damaligen Universitätsdozenten Dr. Gerd Hegemann und seiner Ehefrau Ursula, geborene Isphording, zur Welt. Dort besuchte ich von 1953 bis 1955 die Volksschule. Im Jahre 1955 wurde mein Vater als Ordinarius der Chirurgie nach Erlangen berufen. Hier trat ich 1957 nach Beendigung meiner Volksschulzeit in das neusprachliche Marie-Therese-Gymnasium ein. An dieser Schule legte ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Universität Erlangen nach anfänglichem Besuch der naturwissenschaftlichen Fakultät das Studium der Humanmedizin. Am gleichen Ort legte ich im Sommersemester 1968 das Vorphysikum und im Wintersemester 1969/70 das Physikum ab. Zur Fortsetzung meiner Studien wechselte ich im Sommersemester 1970 nach München über. Im Frühjahr 1973 unterzog ich mich dort der ärztlichen Prüfung.

